

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

Обзорная статья | Review



## Статин-индуцированная миопатия

Д.А. Сычев<sup>1</sup>, Т.М. Остроумова<sup>2</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, А.И. Кочетков<sup>1,✉</sup>, С.В. Батюкина<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>3</sup> Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Волоколамское шоссе, д. 84, Москва, 125367, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кочетков Алексей Иванович [ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Статины как основной класс препаратов для коррекции дислипидемий у различных категорий пациентов исключительно широко применяются в клинической практике. Вместе с тем данные препараты способны вызывать статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) — наиболее частую нежелательную реакцию на фоне статинотерапии, которая в ряде случаев может достигать степени тяжести, угрожающей жизни пациента.

**Цель.** Систематизация сведений, касающихся эпидемиологии САМС, их классификации, патофизиологических механизмов развития, факторов риска и практических рекомендаций для врачей первичного звена по выявлению и тактике ведения пациентов с данным осложнением фармакотерапии.

**Обсуждение.** САМС — собирательный термин, объединяющий различные варианты миопатий при статинотерапии. Показано, что распространенность САМС существенно различается по данным имеющихся публикаций и, вероятно, зависит от дизайна исследования, критериев включения и рассматриваемого препарата. Предполагаемые механизмы развития САМС многообразны и включают, в частности, генетически детерминированные процессы, нарушения в функционировании митохондрий, дефекты внутриклеточных сигнальных и метаболических путей, а также иммуноопосредованные реакции. К основным известным факторам риска САМС относятся применяемая высокая доза статинов, межлекарственные взаимодействия, генетические полиморфизмы, женский пол, пожилой возраст, азиатская раса, заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, тяжелые физические нагрузки. Общепризнанные алгоритмы диагностики САМС в настоящее время отсутствуют, вместе с тем для выявления данной нежелательной реакции клиницисту необходимо учитывать характер клинической картины и наличие временной связи между терапией препаратами и дебютом симптомов. Важную роль также играет динамика уровня миоспецифических ферментов, а в ряде случаев — данные серологического исследования крови на антитела к 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазе.

**Выводы.** Для обеспечения безопасности фармакотерапии статинами важную роль играет повышение информированности клиницистов о факторах риска, клинических и лабораторно-инструментальных признаках САМС, а также о необходимости динамического контроля состояния пациентов, в том числе с привлечением врачей — клинических фармакологов.

**Ключевые слова:** безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; гиполипидемические средства; статины; миопатия; миалгия; миозит; рабдомиолиз; статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Миронова Е.В. Статин-индуцированная миопатия. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):252–270. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Д.А. Сычев — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© Д.А. Сычев, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Е.В. Миронова, 2023

# Statin-Induced Myopathy

Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>, Tatiana M. Ostroumova<sup>2</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, Aleksey I. Kochetkov<sup>1,✉</sup>,  
Svetlana V. Batyukina<sup>1</sup>, Elena V. Mironova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 1125993, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital "RZD-Medicine",  
84 Volokolamsk Hwy, Moscow 125367, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Aleksey I. Kochetkov** [ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)

## ABSTRACT

**Scientific relevance.** Being the main class of medicinal products for dyslipidaemia treatment, statins are widely used in clinical practice in various patient populations. However, statins can cause statin-associated muscle symptoms (SAMS), which are the most frequent and, in some cases, even life-threatening adverse reactions associated with these medicinal products.

**Aim.** The study aimed to perform a systematic review of the epidemiology, classification, and physiological pathogenesis of SAMS, risk factors for this complication, and clinical guidelines for primary care physicians regarding the identification and treatment of patients with SAMS.

**Discussion.** SAMS is an umbrella term that covers various forms of myopathies associated with statin therapy. According to the published literature, the prevalence of SAMS varies considerably and may depend on the study design, inclusion criteria, and the medicinal product used. SAMS has multiple putative pathogenic pathways that include genetically determined processes, abnormalities in mitochondrial function, defects in intracellular signalling and metabolic pathways, and immune-mediated reactions. The main known risk factors for developing SAMS include high-dose statins, drug–drug interactions, genetic polymorphisms, female sex, older age, Asian race, history of kidney, liver, and muscle disease, and strenuous physical activity. Given the lack of universally recognised algorithms for diagnosing SAMS, clinicians should consider the clinical presentation and the temporal relationship between statin therapy and symptoms. Other factors to consider include changes in muscle-specific enzyme levels and, in some cases, the results of blood tests for antibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase.

**Conclusions.** To ensure the safety of statin therapy, it is essential to raise clinicians' awareness of the risk factors for SAMS, indicative clinical and laboratory findings, and the need for dynamic patient monitoring, including the involvement of clinical pharmacologists.

**Key words:** drug safety; adverse drug reactions; lipid-lowering medicinal products; statins; myopathy; myalgia; myositis; rhabdomyolysis; statin-induced necrotising autoimmune myopathy; SINAM

**For citation:** Sychev D.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Mironova E.V. Statin-induced myopathy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):252–270. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

Согласно клиническим рекомендациям Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) США [1], миопатия – это общий термин, обозначающий любое заболевание мышц. Многие случаи этого заболевания протекают бессимптомно

и разрешаются самостоятельно, но наиболее тяжелые формы могут закончиться летальным исходом [2–4].

С развитием миопатии ассоциируется применение более 150 лекарственных препаратов<sup>1</sup> [2–4], одними из которых являются статины. Статины представляют собой группу препаратов,

<sup>1</sup> Micromedex solutions. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>

которые ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазу, фермент, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник холестерина [5]. Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) или статин-индуцированная миопатия занимают ведущее место среди нежелательных реакций (НР) этих лекарственных средств (ЛС) [6–9]. Кроме того, смертельные случаи рабдомиолиза, ассоциированные с терапией церивастатином в 2001 г., приведшие к его отзыву с рынка [10, 11], повысили осведомленность широкой врачебной общественности о риске развития миопатии на фоне терапии статинами. Данная информация до сих пор оказывает влияние на факт назначения статинов и особенно на титрацию дозы статинов [1, 12].

**Определение, терминология и классификация.** Единое определение САМС или статин-индуцированной миопатии отсутствует. По мнению А.И. Дядыка и соавт. [9], наиболее целесообразно использовать классификацию Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS), предложенную в 2015 г. [13], в которой представлены симптомы и уровни креатинфосфокиназы (КФК) (табл. 1).

Термин «миопатия» включает в себя все последующие более конкретные определения, приведенные в клинических рекомендациях NHLBI [1]:

- *миалгия* – мышечная боль и/или слабость при отсутствии повышения уровня КФК;
- *миозит* – выявление повышенного уровня КФК (обычно более чем в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), которая составляет приблизительно 200 ЕД/л) с наличием или отсутствием мышечной боли или слабости;
- *рабдомиолиз* – мышечная боль и/или слабость, сопровождающаяся повышением уровня (активности) КФК (по крайней мере, >2 раз, а часто >10 раз от ВГН) и признаками острого почечного повреждения (миоглобинурия и часто, но не обязательно, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови). Для САМС характерна проксимальная мышечная слабость и боль, затруднение вставания со стула, подъема по ступенькам или подъема рук [9]. САМС обычно развиваются в течение первых 4–6 нед. приема статинов [14], но в одном небольшом ретроспективном исследовании было показано, что средняя продолжительность терапии статинами до появления мышечных симптомов составляла 6,3 мес. [15].

Серьезные, но редкие НР со стороны мышц включают рабдомиолиз и статин-индуцированную некротизирующую аутоиммунную миопатию (СИНАМ). Рабдомиолиз обычно диагностируют, когда уровень КФК превышает ВГН >10 раз, а у пациента выявляются признаки почечной

**Таблица 1.** Классификация статин-ассоциированных мышечных симптомов, предложенная Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) [9, 13]

**Table 1.** Classification of statin-associated muscle symptoms by the European Atherosclerosis Society [9, 13]

| Симптомы             | КФК                                    | Комментарии   |
|----------------------|--|---|
| Мышечные симптомы    | Нормальная КФК                         | «Миалгия»; может быть статин-индуцированной, однако причинно-следственные связи четко не определены   |
| Мышечные симптомы    | КФК > ВГН < 4 ВГН;<br>КФК > 4 < 10 ВГН | Незначительное повышение КФК при наличии мышечных симптомов, обычно связанное с увеличением физической нагрузки или двигательной активности, но также может быть проявлением САМС; ассоциируется с повышенным риском развития более серьезных заболеваний мышц              |
| Мышечные симптомы    | КФК > 10 ВГН                           | Обозначается как «миозит» или «миопатия» (даже при отсутствии морфологических доказательств или клинически выраженной мышечной слабости); мышечная боль обычно локализуется в проксимальных отделах конечностей; также может наблюдаться генерализованная мышечная слабость |
| Мышечные симптомы    | КФК > 40 ВГН                           | Рассматривается как «рабдомиолиз» при развитии почечной недостаточности или миоглобинурии   |
| Отсутствие симптомов | КФК > ВГН < 4 ВГН                      | Повышение КФК (случайно выявленное) может быть проявлением САМС или быть обусловлено физической нагрузкой; следует проверить функцию щитовидной железы  |
| Отсутствие симптомов | КФК > 4 ВГН                            | Небольшое повышение КФК, выявленное в рандомизированных контролируемых исследованиях, при исследовании КФК в динамике; клиническое значение не установлено  |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

*Примечание.* КФК – креатинфосфокиназа, ВГН – верхняя граница нормы, САМС – статин-ассоциированные мышечные симптомы.

недостаточности без других причин мышечного повреждения. СИНАМ отличается от статин-ассоциированного рабдомиолиза, но в редких случаях может вызывать его. У пациентов с СИНАМ отмечаются слабость в проксимальных группах мышц и заметно повышенный уровень КФК. Ее отличает характерная особенность течения: отмена статина не приводит к клиническому улучшению и/или понижению уровня КФК [16]. Это обычно помогает отличить СИНАМ от САМС, выраженность которых при прекращении приема статинов в подавляющем большинстве случаев уменьшается [17]. Заболевание может возникнуть в любой момент после начала терапии статинами. Антитела против ГМГ-КоА-редуктазы выявляются у 94% пациентов с СИНАМ [18], что позволяет дифференцировать ее от других идиопатических воспалительных миопатий, хотя следует отметить, что ряд пациентов с миопатией и антителами против ГМГ-КоА-редуктазы ранее не принимали статинов [19]. В некоторых случаях могут выявляться анти-SRP (signal recognition particle, сигнал-узнающая частица) антитела. Так, около 20% пациентов с анти-SRP миопатией ранее принимали статины [20]. Также существует довольно редкая серонегативная форма СИНАМ [16].

### Эпидемиология

Рабдомиолиз, ассоциированный с использованием статинов, развивается исключительно редко, зарегистрированная частота фатального рабдомиолиза составляет 0,15–1 случай на 1 млн назначений статинов [13, 21]. По другим данным, частота статин-ассоциированного рабдомиолиза оценивается в 2 случая на 10 000 пациенто-лет лечения и колеблется от 0,3 случая для ловастатина до 8,4 случая для церивастатина [22, 23].

СИНАМ — чрезвычайно редкое осложнение терапии статинами — 23 случая на 1 млн пациентов [24].

Распространенность САМС сильно варьирует и, по-видимому, зависит от дизайна исследования и критериев включения. В регистровых и наблюдательных исследованиях 7–29% пациентов, получающих статины, сообщают о мышечных симптомах [13, 25], в отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), по данным которых симптомы, расцениваемые как поражение мышц, ассоциированное с приемом статинов, возникают редко (1–3%) [12, 26–29] и их распространенность часто одинакова у пациентов, получавших статины и плацебо [12,

27, 30, 31]. Так, в систематическом обзоре [27], который включал 42 РКИ с периодом наблюдения минимум 6 мес., в которых у пациентов, получавших статины, анализировались САМС, не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития мышечных симптомов на фоне статинотерапии по сравнению с пациентами в группе плацебо: 12,7% ( $n=7544$ ) среди 59 237 участников, получавших статины, и 12,4% ( $n=6735$ ) среди 54 458 участников, принимавших плацебо (уровень статистической значимости  $p=0,06$ ). Это несоответствие можно отчасти объяснить отсутствием единого определения САМС и единого опросника о наличии мышечных НР, отсутствием группы плацебо в наблюдательных исследованиях и недостаточной представленностью в РКИ пациентов с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития САМС. Следует отметить, что в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. [32], в который вошли 62 РКИ по использованию статинов в первичной профилактике (120 456 участников, средний период наблюдения — 3,9 года), несмотря на то что прием статинов был ассоциирован с повышенным риском развития жалоб на мышечные симптомы (отношение шансов (ОШ) 1,06, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01–1,13), не было выявлено связи их приема с развитием подтвержденного заболевания мышц. Авторы этого обзора пришли к выводу, что в большинстве случаев потенциальная польза от снижения сердечно-сосудистого риска при использовании статинов больше, чем возможные риски развития НР, возникающих при их применении.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Effect of Statin Medications on Muscle Performance (STOMP) [33] (420 пациентов получали аторвастатин 80 мг/сут или плацебо, период наблюдения 6 мес.) миалгия наблюдалась у 9,4% пациентов, получавших статины, и у 4,6% пациентов в контрольной группе ( $p=0,054$ ). В ранее процитированном метаанализе [32] только прием розувастатина был ассоциирован с повышенным риском появления жалоб на мышечные симптомы (13 исследований; ОШ 1,09, 95% ДИ: 1,01–1,16), в то время как на фоне использования других ЛС из этой группы подобной закономерности не обнаружено. В наблюдательном исследовании Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions (PRIMO) [34] прием флувастатина был ассоциирован с самой низкой частотой мышечных симптомов (5,1% пациентов), в отличие от применения

симвастатина в высоких дозах (18,2%). А в РКИ Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) [35] сообщалось о более низком риске миопатии, ассоциированной с приемом статинов, при приеме 20 мг симвастатина по сравнению с 80 мг симвастатина.

В сетевом метаанализе на уровне исследования [36] (246 955 участника из 135 РКИ) было установлено, что прием питавастатина ассоциируется со статистически значимым риском повышения уровня КФК по сравнению с плацебо (ОШ 3,63, 95% ДИ: 1,10–14,10). Пациенты, получавшие флувастатин, имели значительно более низкие шансы повышения уровня КФК по сравнению с пациентами, получавшими любые другие статины, за исключением ловастатина. Сетевой метаанализ для клинически значимого повышения исходного уровня КФК (увеличение КФК в 3–10 раз от исходного уровня) показал, что при приеме ловастатина и симвастатина наблюдалась небольшая зависимость «доза–реакция», причем прием более высоких доз статинов был ассоциирован с более высокими шансами повышения КФК. Прием симвастатина в дозе >40 мг/сут ассоциируется со значительно более высокой вероятностью повышения КФК по сравнению с контрольной группой (пациенты, получавшие либо плацебо, либо другой статин, либо другое(-ие) гиполипидемическое(-ие) средство(-а)): ОШ 4,14, 95% ДИ: 1,08–16,24). Авторы также сообщили, что данных по САМС и рабдомиолизу было крайне мало, и они не выявили статистически значимых отличий по риску их развития при сравнении применения отдельных статинов [36]. Однако в другом сетевом метаанализе H.G. Yebou [37], в который были включены открытые или двойные слепые исследования по сравнению эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (40 исследований, 94 283 пациентов), было показано, что статины статистически значимо снижают риск нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин, нефатального инсульта, нестабильной стенокардии. Сетевой метаанализ продемонстрировал, что наибольшее снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось на фоне лечения аторвастатином и розувастатином, при этом лучший профиль безопасности выявлен у аторвастатина. Однако на фоне приема статинов (общая группа) статистически значимо повышаются

относительный и абсолютный риски развития миопатии (отношение рисков (ОР) 1,08; 95% ДИ: 1,01–1,05; разница рисков 13,2–24 на 10 000 пациенто-лет). При этом ни один из представителей класса статинов не продемонстрировал статистически значимого влияния на риск миопатии при сравнении с плацебо (ОР 1,16, 95% ДИ: 0,88–1,53 для розувастатина; ОР 1,14, 95% ДИ: 0,84–1,54) для правастатина; ОР 1,12, 95% ДИ: 0,63–2,01) для аторвастатина; ОР 1,02, 95% ДИ: 0,65–1,61 для ловастатина). Сравнение различных статинов между собой в плане риска развития миопатии также не выявило между ними статистически значимых различий [37].

В 2018 г. Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology, ESC) опубликовало специальный согласительный документ [38], посвященный НР статинотерапии, где в том числе сформулирована позиция экспертов относительно риска развития мышечных симптомов на фоне их приема. В этом документе, в частности, говорится о том, что САМС (тема в том числе отдельного консенсуса) [13] являются преобладающими НР статинов, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике, они влияют на приверженность пациентов к лечению и в итоге на клинические исходы [39, 40]. Широко обсуждается вопрос о том, представляют ли САМС реальные НР или эффекты ноцебо. Эффект ноцебо – это возможные НР, вызванные ожиданиями негативных эффектов лечения, возникающие из-за информации, предоставленной клиницистами и/или средствами массовой информации, которые приводят к более высокой частоте сообщений о неблагоприятных эффектах лечения, чем можно было бы ожидать [13, 41, 42]. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT–LLA) [14], как во время двойного слепого РКИ, так и в его открытой фазе, сравнивали частоту четырех различных типов НР при приеме статинов, включая мышечные симптомы. Авторы пришли к выводу, что эффект ноцебо может объяснить более высокую частоту САМС в наблюдательных исследованиях по сравнению с РКИ [28], хотя, с другой стороны, было отмечено, что общая частота САМС снизилась с 2,03% в двойной слепой фазе данного исследования до 1,26% в период, когда испытуемые знали, что они получают терапию статинами. Возможно, основной посыл для клиницистов заключается в том, что не следует связывать все мышечные симптомы исключительно с терапией статинами, без дальнейшего изучения причины их развития.

## Патофизиологические механизмы

Причины САМС остаются неясными, но предполагается, что статины способны индуцировать развитие миопатии путем нескольких патофизиологических механизмов [43].

**1. Генетически детерминированные механизмы.** Исследования, направленные на изучение активности генов, позволяют судить о клеточных сигнальных путях, нарушенных у пациентов с САМС, но при этом не дают однозначного ответа на вопрос, является ли такая ситуация следствием непосредственного воздействия статинов на мышечные волокна или представляет собой адаптивный ответ организма на применение данных препаратов [43]. Наиболее выраженное изменение экспрессии отмечалось у антисмысловой РНК к гену НЕСТ-домен-содержащей Е3-убиквитин-протеинлигазы-2 (НЕСТ – Homologous E6-associated-protein Carboxy Terminus, гомолог С-концевого протеина, ассоциированного с Е6 онкобелком; рассматриваемая антисмысловая РНК в конечном счете ведет к провоспалительному сдвигу), а также у гена разобщающего белка 3 (uncoupling protein 3, UCP3), который представляет собой митохондриальный переносчик анионов и, как предполагается, препятствует развитию окислительного стресса [43]. В дополнение к этому у пациентов с САМС наблюдалась активация сигнальных путей, функционирующих при участии кальмодулина – кальций-связывающего белка, ингибирующего рианодиновые рецепторы первого типа при взаимодействии с кальцием [44]. Данные рецепторы экспонированы в скелетной мускулатуре и обеспечивают сопряжение процессов возбуждения и сокращения. Считается, что именно при участии кальмодулина происходит статинозависимая диссоциация FK-связывающего белка 12 (FK-binding protein 12, FKBP12; под шифром «FK» или «FK506» понимают другое название рапамицина) от рианодиновых рецепторов первого типа, который принимает участие в регуляции перехода их в открытое/закрытое состояние [45]. У пациентов с САМС также может отмечаться снижение активности гена рецептора второго типа инозитол-1,4,5-трифосфата (1,4,5-triphosphate receptor 2, ITPR2), регулирующего высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, тем самым предотвращается митохондриальное старение [46].

Кроме того, в патогенезе САМС могут играть роль и объяснять индивидуальные различия в переносимости данных препаратов ряд генетических полиморфизмов, влияющих

на метаболизм и фармакокинетику статинов [14]. Ключевыми являются гены, кодирующие систему цитохромов, уридин-5-дифосфо-глюконозилтрансферазу, переносчик растворенных веществ – транспортер органических анионов, член семейства 1B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1, SLCO1B1) и аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры (adenosine triphosphate-binding cassette transporters, ABC), в частности их типы ABCB1 и ABCG2, обеспечивающие эффлюкс (выведение) субстратов. Исходя из совокупной генетически детерминированной активности данных систем, метаболизм ксенобиотиков, прежде всего ЛС, у пациентов может протекать замедленно, активно и сверхбыстро [47–49]. Гомозиготные мутации данных клеточных ультраструктур, ассоциирующиеся со сниженным метаболизмом, теоретически могут вести к повышению уровня ЛС (в том числе статинов) в плазме крови и, следовательно, к повышению риска развития НР [50]. Считается, что генетические полиморфизмы системы цитохромов могут влиять на тяжесть миотоксичности статинов и, следовательно, на выраженность клинических симптомов, но эта потенциальная взаимосвязь требует дальнейшего изучения [51, 52]. Другой возможный механизм опосредован аденозинтрифосфат-связывающими кассетными транспортерами [43]. Эти белки ограничивают транслокацию статинов в ткани и способствуют гепатобилиарному клиренсу рассматриваемых препаратов [53]. Кроме того, не исключается, что вариации генов аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортеров могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики статинов [54, 55].

С развитием САМС сильную ассоциативную связь демонстрируют полиморфизмы гена *SLCO1B1*, кодирующего полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1), который регулирует захват статинов клетками печени [43]. В дополнение к этому в развитии миотоксических реакций на фоне статинотерапии могут играть роль генетические полиморфизмы фермента карнитин-пальмитоилтрансферазы, участвующей в переносе длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс [56]. В частности, у пациентов с врожденным дефицитом данного фермента, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, на фоне применения статинов нередко возникают рецидивирующая

миалгия, рабдомиолиз и миоглобинурия, причем этот симптомокомплекс особенно выражен при воздействии тяжелых физических нагрузок, холода и сопутствующих инфекционных заболеваний [57, 58].

**2. Нарушение функционирования митохондрий.** Ряд данных позволяет связать миопатию, ассоциированную с применением статинов, с повреждением митохондрий [59–62]. В этом явлении может играть роль карнитин-пальмитилтрансфераза второго типа, которая участвует в окислении длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях. Дефицит карнитин-пальмитилтрансферазы второго типа представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, и у таких пациентов или носителей полиморфизмов соответствующих генов, как уже обсуждалось выше, имеется тенденция к более частому развитию САМС [59]. Более того, как следует из экспериментальных данных, статины способны напрямую повреждать матричную РНК этого фермента, тем самым нарушая его последующую сборку на рибосомах [63].

Риск повреждения митохондрий и возможность развития САМС может зависеть от структуры молекулы статинов [43]. Так, известно, что наличие лактонной группы характеризуется более высокой вероятностью развития миотоксичности по сравнению с препаратами, содержащими кислотные остатки [64]. Как предполагается, такая закономерность обусловлена способностью статинов, имеющих лактонную группу, ингибировать комплекс III дыхательной цепи митохондрий и тем самым нарушать энергетический обмен в миоцитах [65]. Вместе с тем наличие такого механизма подтверждено не во всех работах, в связи с чем требуется его дальнейшее детальное изучение [65–67].

**3. Нарушение функционирования сигнальных путей, ассоциированных с ГМГ-КоА-редуктазой.** Механизм действия статинов, на котором основан их терапевтический эффект, состоит в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы и в дальнейшем блокировании мевалонатного пути [43]. С одной стороны, это обуславливает важнейшее гипوليлипемическое действие статинов, с другой стороны, подобный эффект может опосредовать миотоксические реакции за счет «выключения» биосинтетических путей превращения мевалоната (образование которого блокируется) в широкий спектр биологически значимых молекул, отличных от холестерина, критически значимых для поддержания жизнеспособности клетки [68]. Одним из результатов

этого может служить изменение энергетического метаболизма миоцитов ввиду подавления бета-окисления жирных кислот с внутриклеточной кумуляцией липидов и атрофией мышечных волокон [69]. Помимо образования холестерина, мевалонат необходим для синтеза ряда белков, кофакторов и сигнальных молекул [43]. Ввиду этого ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы на фоне статинотерапии приводит к снижению образования долихоллов (длинноцепочечные изопреноидные спирты, необходимые для синтеза гликопротеинов в клетках), пренилирования белков (т.е. присоединения к ним гидрофобных групп), торможению сборки белков электронно-транспортной цепи митохондрий (одного из ключевых факторов жизнеобеспечения клеток) и уменьшению продукции убихинона / коэнзима Q10, которые участвуют в окислительном фосфорилировании и, как результат, в образовании макроэргов [70].

Как отмечалось выше, универсальный механизм действия статинов – это ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы. Однако как и препараты любого фармакологического класса, статины существенно различаются между собой по эффективности, химическим, физическим и фармакокинетическим характеристикам. По фармакокинетическим свойствам статины можно разделить на гидрофильные и липофильные молекулы в зависимости от их способности растворяться в воде или липидсодержащих веществах [43]. Липофильные статины легко проникают в клетки путем пассивной диффузии через мембраны, в результате чего широко распределяются в различных тканях, реализуя тем самым более выраженные желаемые благоприятные терапевтические эффекты. Этот тип статинов в основном метаболизируется цитохромом P450 (CYP450) [43]. В отличие от этого гидрофильные представители класса остаются связанными с поверхностью полярной мембраны, нуждаясь в белковых переносчиках для проникновения в клетки и обладая большей гепатоселективностью. Возможное объяснение повышенного риска САМС при использовании липофильных статинов может состоять в неизбирательной диффузии подобных представителей класса в прочие органы и ткани, помимо печени, что, с одной стороны, способствует более выраженному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а с другой – ассоциируется с большим риском возникновения САМС, особенно в условиях лекарственных взаимодействий на уровне системы цитохромов [43].

**4. Нарушение пренилирования белков и коэнзима Q10.** Угнетение пренилирования белков, снижение уровня коэнзима Q10, а также непосредственно холестерина ассоциируется с повышенным риском развития САМС [43]. Коэнзим Q10 — это жирорастворимый хинон, который играет важную роль в энергетическом метаболизме митохондрий, выполняя роль кофактора в процессах тканевого дыхания и стабилизации мембран миоцитов [71–74]. В отдельных исследованиях подтверждено, что статины снижают уровень коэнзима Q10 в плазме крови, а также в скелетной мышечной ткани, причем это не зависит от конкретного представителя класса, его дозы и продолжительности терапии [59, 75]. Дефицит коэнзима Q10 напрямую индуцирует дефекты в функционировании электронно-транспортной цепи, нарушает кальций-опосредованные сигнальные пути через влияние на деполяризацию мембраны митохондрий и высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, конечным итогом этих процессов является активация каспаз и запуск апоптоза [75–79]. Таким образом, посредством подавления образования коэнзима Q10 статины могут нарушать функцию митохондрий миоцитов, приводить к повреждению последних и развитию миопатии [43].

Подтверждением роли коэнзима Q10 в развитии САМС может служить первичный дефицит коэнзима Q10 (аутосомно-рецессивное заболевание), одной из неотъемлемых частей которого является миопатия [80]. Отметим, что, как следует из результатов недавно опубликованного метаанализа [81] РКИ, дополнительное назначение коэнзима Q10 пациентам, получающим статины, не ведет к уменьшению риска развития САМС. Потенциальное объяснение данному феномену может состоять в том, что сайт связывания с коэнзимом Q10 на комплексе III дыхательной цепи митохондрий участвует в переносе электронов от коэнзима Q10 к цитохрому С и является областью возможного прикрепления молекул статинов, имеющих лактонную группу [81]. По-видимому, статины не только снижают уровень циркулирующего коэнзима Q10, но и конкурируют за его фармакодинамическую мишень на уровне электрон-транспортной цепи митохондрий, исходя из этого только лишь дополнительное введение коэнзима Q10 не способно противодействовать влиянию статинов на уровне дыхательной цепи митохондрий [82].

Еще одним биологическим процессом, пре-терпевающим нарушение на фоне применения

статинов, особенно при возникновении САМС, является посттрансляционное пренилирование белков [83]. Снижение образования геранилпирофосфата при терапии статинами уменьшает доступность АТФ и подавляет пренилирование малых гуанозинтрифосфатаз, таких как член А семейств гомологичных белков Rab и Ras (Rab and Ras homology family member A, RhoA). Снижение активности белка Rab1, равно как и угнетение фосфорилирования протеинкиназы В, а также активация каспазы-3 могут служить триггерами статин-ассоциированного апоптоза [84]. Интересно отметить, что повреждение мышц, вызванное статинами, может быть уменьшено и даже предотвращено путем введения геранила (спирт, представитель терпеноидов, родственной мирцену) [85].

Несмотря на наличие статин-индуцированного снижения уровня холестерина в плазматических мембранах, ведущего в итоге к разрушению Т-тубулярной системы и подмембранным разрывам структурных элементов клеток, данный феномен, вероятно, имеет ограниченное значение в контексте развития САМС, поскольку пул холестерина в миоцитах существенно не изменяется при терапии статинами, и снижение уровня холестерина, наблюдаемое при использовании ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9), не привело к возникновению миопатий [86–88].

**5. Нарушение кальций-зависимых сигнальных путей атрогина-1 и влияние на глицинамидинотрансферазу.** Атрогин-1 представляет собой специфическую для мышц убиквитин-протеин E3-лигазу, играющую центральную роль в индуцировании протеолиза и атрофии мышц [43]. В образцах мышечной ткани пациентов, получающих статины, наблюдалась повышенная экспрессия атрогина-1, однако механизм этого явления требует дальнейшего изучения [89].

У пациентов со статин-индуцированной миопатией отмечается повышенная частота мутаций ряда генов, контролирующих транспорт кальция в клетках, в частности, кодирующих рианодиновые рецепторы первого типа и альфа1-субъединицу S вольтаж-зависимых кальциевых каналов (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S, CACNA1S) [43].

В экспериментах *ex vivo* статины вызывали диссоциацию упоминавшегося выше стабилизирующего белка FKBP12 от рианодиновых рецепторов первого типа в скелетных мышцах, и это сопровождалось увеличением высвобождения



во внутриклеточное пространство ионов кальция, которое не влекло за собой какой-либо биологической целесообразности [90]. Не исключено, что подобное высвобождение ионов кальция может вести к активации проапоптотической сигнальной системы, однако поскольку, как известно, терапия статинами в целом не снижает мышечную силу, такие данные ставят под сомнение роль транспорта кальция и, возможно, указывают на другие дополнительные неидентифицированные механизмы, опосредующие миотоксичность рассматриваемой группы препаратов [43]. Кроме того, остается неясным механизм реализации миопротективного эффекта полиморфизма *rs2819742* в минорном аллеле гена рианодинных рецепторов второго типа, являющихся основной белковой структурой в кальциевых каналах мембраны саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов [91, 92].

Еще одним фактором в развитии миотоксических реакций на фоне применения статинов может являться полиморфизм гена глицинамидинотрансферазы — фермента, катализирующего первый этап синтеза креатина, который, в свою очередь, служит основным источником энергии в мышечной ткани [43]. Различные полиморфные варианты гена данного фермента, в частности полиморфизмы *rs9806699* и *rs1719247*, изучались в ряде работ [93–98], где были получены противоречивые результаты. Вместе с тем нельзя исключить, что минорный аллель глицинамидинотрансферазы может нести протективный эффект, препятствуя возникновению САМС, но это утверждение требует дальнейших исследований [43].

**6. Иммуноопосредованные механизмы.** В развитии САМС могут играть определенную роль иммуноопосредованные пути репарации клеток [43]. Так, наличие определенного полиморфного варианта гена лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора подсемейства B5 (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B5, LILRB5) (*rs12975366:T>C:Asp247Gly*) взаимосвязано с уровнями КФК и лактатдегидрогеназы как маркеров повреждения миоцитов [99]. Средний уровень КФК у гомозигот по *Asp247* (Т/Т) был значительно выше, и этот же генетический вариант ассоциировался с повышенным риском развития миалгии, непереносимости статинов и статин-индуцированной миопатии, причем даже безотносительно к уровню КФК [99]. Патологической основой подобного явления может служить взаимосвязь вариации *LILRB5 Asp247* с экспрессией

транскрипционного фактора Forkhead box P3 (FOXP3) в селезенке, который, в свою очередь, представляет собой ведущий регулятор иммуносупрессивной активности регуляторных Т-клеток [100].

У небольшого числа пациентов с САМС можно предположить аутоиммунный характер данного ЛИЗ, поскольку миопатия не купируется после отмены препарата и, кроме того, наблюдается положительный эффект от применения иммуносупрессивных препаратов [101–103]. Согласно имеющимся данным, субстратом заболевания в таком случае служит образование аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе с возникновением некротизирующей миопатии с минимальной инфильтрацией лимфоцитов [18, 20]. Носители аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе часто также являются носителями варианта главного комплекса гистосовместимости *DRB1\*11:01* [104]. У пациентов с миопатией и наличием аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе статины повышают экспрессию ГМГ-КоА-редуктазы в мышцах [18], сами аутоантитела вызывают атрофию мышц [44], а их уровень в плазме крови коррелирует с уровнем КФК и активностью миопатии [105]. Следует отметить, что вероятность участия антител к ГМГ-КоА-редуктазе в патогенезе иммуноопосредованной некротизирующей миопатии теоретически высока, но необходимых экспериментальных данных, подтверждающих это, пока не получено [43].

**7. Сопутствующие нейромышечные и метаболические заболевания.** Терапия статинами может дестабилизировать сопутствующие заболевания, протекающие с поражением мышечной ткани, включая миастению гравис, полимиозит, миозит с включениями, болезнь двигательных нейронов и MELAS-синдром (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; митохондриальная энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды) [43]. Ряд метаболических миопатий взаимосвязан с САМС, и нередко пациенты узнают о наличии основного заболевания после инициации терапии статинами [60]. К таким заболеваниям обмена веществ относятся дефицит аденозинмонофосфатдеаминазы-1 (ранее именовался как дефицит миоадезилатдеаминазы), дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы-2, болезни накопления гликогена II, V, IX, злокачественная гипертермия, рецидивирующая инфантильная миоглобинурия, миотоническая дистрофия I и II типов [43].

**8. Физические нагрузки.** Известно, что после тренировки у спортсменов, принимающих

статины, в отличие от лиц, не получающих данные препараты, уровень КФК повышается в большей степени [106]. Вместе с тем в систематическом обзоре [107] получены противоречивые результаты относительно способности статинов ухудшать работоспособность во время физических упражнений. В качестве потенциального биомаркера хорошего состояния мышечной ткани было предложено рассматривать увеличение уровня циркулирующих микроРНК, специфичных для миоцитов (*myomiRs*) [108]. Обнаружено, что повышение уровня некоторых *myomiRs* взаимосвязано с интенсивными физическими нагрузками (типы микроРНК – *miR-1*, *miR-133a*, *miR-206*), а уровень одной из них (*miR-499-5p*), вероятно, повышается только у спортсменов, принимающих статины [109]. Эти наблюдения указывают на роль эпигенетики в возникновении ЛИ миопатий и благодаря наличию биомаркеров (микроРНК миоцитов) подтверждают синергизм между статинами и физическими нагрузками в отношении развития САМС.

**9. Механизмы, ассоциированные с витамином D.** Предполагается взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием САМС, однако влияние статинов на уровень этого витамина все еще остается спорным [110]. Активная форма витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) связывается со своими рецепторами во многих тканях (включая кости, почки, кишечник, паращитовидные железы и скелетные мышцы) и через них опосредует геномные и негеномные эффекты [111, 112]. Возможные взаимодействия между статинами и витамином D противоречивы [113]. Учитывая индуктивный эффект 1,25(OH)<sub>2</sub>D на изофермент 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), введение экзогенного витамина D может ослабить терапевтический эффект статинов, метаболизируемых данным цитохромом (например, аторвастатина) [114]. Однако и низкий уровень витамина D может ослабить липидснижающий эффект, в частности аторвастатина, вероятно, ввиду ингибирующего влияния производных витамина D на ГМГ-КоА-редуктазу [111]. Хорошо известно, что дефицит витамина D вызывает остеопению, рахит, мышечную слабость и миопатию. В одном из мета-анализов было показано, что уровень витамина D в плазме крови у пациентов, получающих статины, был значительно ниже у пациентов с миалгией по сравнению с теми, кто не имел САМС [115]. Кроме того, в нескольких нерандомизированных клинических исследованиях описана возможность снижения частоты миотоксичности,

ассоциированной со статинами, на фоне приема витамина D [116–120].

**10. Молекулярные механизмы статин-индуцированного рабдомиолиза.** Хотя основной патофизиологический механизм статин-индуцированного рабдомиолиза остается неизвестным, считается, что, по всей вероятности, данные препараты вызывают некроз скелетных мышц посредством снижения уровня убихинона [121]. Помимо образования холестерина, при участии ГМГ-КоА-редуктазы происходит синтез и других биологически важных молекул, в частности убихинона (коэнзима Q). Убихинон является компонентом дыхательной цепи митохондрий и в рамках ее функционирования обеспечивает перенос электронов. Таким образом, ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы влечет за собой снижение образования убихинона, нарушение образования макроэргов и в итоге гибель миоцитов [121].

В поддержании цитоархитектоники скелетных мышц играет важную роль функционирование протеасом (специализированный многобелковый комплекс, разрушающий ненужные или дефектные белки при помощи протеолиза) с наличием в них убиквитин-ассоциированных биохимических путей [122]. При участии убиквитинового протеасомного пути происходит деградация и обновление белковых молекул, а при наличии катаболических состояний активация этого пути может вести к атрофии мышц [122]. Один из этих ферментов, убиквитин-протеиновая E3 лигаза (*син.*: атрогин-1), интенсифицирует свою деятельность на фоне приема статинов, что ассоциируется с атрофией мышц [122].

Как уже упоминалось выше, по своей способности растворяться в воде и липидах статины могут быть разделены, соответственно, на гидрофильные и липофильные препараты. Результаты исследований *in vitro* показывают, что среди них именно липофильные представители данного класса ЛС обладают более выраженным миопатическим эффектом. Липофильные статины, такие как аторвастатин, симвастатин и флувастатин, вызывают разрушение миоцитов, индуцируя апоптоз и протеолиз. Такие препараты с легкостью проходят через билипидный слой мембран путем пассивного транспорта и в связи с этим обладают более высоким миотоксическим потенциалом [122].

Влияние статинов на мышечные волокна изучалось на модели лабораторных грызунов [123, 124]. Данные ЛС снижали уровень внутриклеточного АТФ и содержание ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Они также

вели к угнетению сократительной способности мышц, вызывая повреждение и гибель миоцитов и в итоге рабдомиолиз [123, 124].

В организме статины также переходят в ионизированное (анионное) состояние и захватываются мембранными транспортерами, такими как полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide, OATP) [125]. Одна из изоформ этого транспортера – OATP2B1 – может способствовать накоплению статинов в мышечных волокнах человека и увеличивать миотоксичность рассматриваемых препаратов [126]. Сходные данные получены в экспериментальных исследованиях на лабораторных грызунах, в которых изоформы OATP2B1 и OATP1A4 ассоциировались со статин-индуцированной миотоксичностью и способствовали повышению риска рабдомиолиза [123].

### Факторы риска

Риск САМС зависит от дозы статинов. Данные метаанализа четырех крупных РКИ предполагают десятикратное увеличение риска миопатии у пациентов, получающих высокие дозы статинов, по сравнению с пациентами, получающими более низкие дозы [127]. С другой стороны, в ранее упомянутом метаанализе Т. Саи и соавт. [32] не было выявлено статистически значимой зависимости «доза–эффект» между приемом любого препарата из группы статинов и риском развития САМС. Авторы объясняют это

недостаточным количеством данных для некоторых статинов, особенно для флувастатина, питевастатина и симвастатина.

Еще одним фактором риска развития САМС является одновременный прием со статинами ЛС, влияющих на активность CYP3A4 (табл. 2) [128].

Также за счет ингибирования CYP3A4 риск САМС увеличивается, если пациент, принимающий статины, употребляет клюквенный или грейпфрутовый соки (не менее 250 мл в день) [128] (подробно взаимодействие ЛС и соков рассматривается в главе 2.8, том I монографии [129]).

К другим факторам риска САМС относят: женский пол, пожилой возраст, более низкий индекс массы тела (ИМТ), азиатская раса, гипотиреоз, низкий уровень витамина D, сахарный диабет, заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II [9]. Экзогенными факторами риска являются употребление алкоголя, тяжелые физические нагрузки и обширные хирургические вмешательства; повышать риск токсичности статинов могут также генетические особенности пациента [9, 127]. В основе индивидуальной вариабельности ответа на терапию статинами могут лежать полиморфизмы генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450. Наличие полиморфных вариантов гена *SLCO1B1*, который кодирует полипептид – переносчик органических анионов 1B1 (solute carrier

**Таблица 2.** Лекарственные средства, применение которых совместно со статинами ассоциировано с высоким риском мышечной токсичности [128]

**Table 2.** Medicinal products associated with an increased risk of myotoxicity when used in combination with statins [128]

| Группа лекарственных средств / лекарственное средство | Механизм лекарственного взаимодействия |
|---|--|
| Ингибиторы протеаз                                    | Ингибирование CYP3A4 и OATP1B1         |
| Макролиды   | Ингибирование CYP3A4                   |
| Противогрибковые препараты (азолы)                    | Ингибирование CYP3A4 и CYP2C9          |
| Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов     | Ингибирование CYP3A4                   |
| Антидепрессанты                                       | Ингибирование CYP3A4                   |
| Циклоспорин   | Ингибирование CYP3A4 и OATP1B1         |
| Амиодарон   | Ингибирование CYP3A4 и CYP2C9          |
| Фенофибрат  | Ингибирование CYP2C9                   |
| Гемфиброзил   | Ингибирование глюкуроноирования        |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

*Примечание.* CYP – цитохром (cytochrome); OATP – полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide).

organic anion transporter family member 1B1, *син.*: organic anion transporter 1B1, OATP1B1), по-видимому, является одним из основных генетических факторов риска развития САМС [130]. Было показано, что полиморфизм гена *SLCO1B1* играет важную роль в патогенезе сим-вастатин-индуцированной миопатии, однако аналогичных взаимосвязей с аторвастатин- и розувастатин-индуцированной миопатией обнаружено не было [131, 132].

Статин-индуцированный рабдомиолиз может быть ассоциирован с монотерапией статинами или комбинированной терапией (статины и другие препараты). Некоторые ЛС, назначаемые одновременно со статинами, повышают риск развития рабдомиолиза. Так, М.А. Омар и соавт. [133] изучили частоту развития рабдомиолиза, ассоциированного со статинотерапией, используя систему сообщений о нежелательных явлениях Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), и обнаружили, что 50% случаев статин-индуцированного рабдомиолиза связаны с лекарственными взаимодействиями. Частота рабдомиолиза также может возрастать с увеличением дозы статинов, так как более высокая доза обуславливает более высокие концентрации статина и его активного метаболита в плазме крови [134]. Например, в метаанализе, проведенном J.C. LaRosa и соавт. [135], в котором сравнивались эффекты применения аторвастатина в дозах 10 и 80 мг/сут, было выявлено 5 случаев рабдомиолиза при приеме аторвастатина в более высокой дозе и три случая – при его применении в более низкой дозе. Между тем S. Schech и соавт. [136] проанализировали факторы риска рабдомиолиза среди пациентов, получающих статины, и обнаружили, что у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет риск госпитализации по поводу рабдомиолиза в 4 раза выше, чем у более молодых пациентов. Авторы также наблюдали более чем двукратное увеличение риска развития рабдомиолиза у женщин по сравнению с мужчинами. При этом сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет, не были ассоциированы с повышенным риском возникновения рабдомиолиза. Связь между рабдомиолизом и заболеванием почек была статистически значимой только у пациентов, принимавших церивастатин, который на настоящий момент отозван с рынка [136].

Поскольку СИНАМ развивается крайне редко, в доступной научной литературе авторам

не удалось обнаружить результаты исследований, посвященных изучению факторов риска ее развития.

### Диагностика

Диагностика САМС может быть затруднена из-за отсутствия единой классификации и критериев постановки диагноза. Первым шагом при постановке диагноза является определение вероятности того, что мышечные симптомы могут быть вызваны терапией статинами. При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать факторы риска развития САМС и возможность наличия альтернативного диагноза (например, другие миопатии, гипокалиемия и гипомagneмиемия, заболевания соединительной ткани и др.) [9]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.) [137], у пациентов, получающих статины, у которых имеются жалобы на наличие миалгии, необходимо оценить уровень КФК в плазме крови. Поскольку клиническая картина САМС неспецифична, была предложена специальная шкала SAMS Clinical Index или SAMS-CI (Клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов) [138].

Инструментальные методы диагностики в клинической практике практически не используются. Результаты электрофизиологических исследований обычно неспецифичны [14]. Биопсия мышц может быть нормальной при исследовании с помощью светового микроскопа [139], в то время как при иммуногистохимическом анализе могут выявляться признаки митохондриальной дисфункции (например, рваные красные волокна, дефицит цитохром С-оксидазы) [140]. При биопсии также могут быть обнаружены признаки атрофии мышечных волокон и накопления липидов [58, 140]. Таким образом, диагноз этого лекарственно-индуцированного заболевания в основном основывается на клинической картине. Диагноз ставится при наличии временной связи, как правило, в несколько недель между появлением мышечных симптомов и началом приема статинов, с сопутствующим повышением уровня КФК или без такового [128].

Рабдомиолиз характеризуется значительным повышением уровня КФК в сыворотке крови ( $>10$  ВГН), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек, проявляющимся повышением плазменных уровней креатинина и калия, а также снижением СКФ [9].

Диагностика СИНАМ, помимо клинической картины, включает данные серологического исследования (определение антител против ГМГ-КоА-редуктазы). Если результаты теста на антитела положительны, а уровень КФК остается повышенным даже после отмены статина, то, скорее всего, у пациента развилась СИНАМ. Если результаты теста на антитела к ГМГ-КоА-редуктазе отрицательны, а КФК остается повышенным, то может быть целесообразна биопсия мышц для дальнейшего уточнения диагноза. Биопсия мышц обычно выявляет признаки некроза с небольшим количеством воспалительных клеток [100]. При магнитно-резонансной томографии мышц обнаруживаются отек и тенденция к атрофии и жировому замещению мышечной ткани [141].

### Лечение

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020 г.) [137], если уровень КФК > 4 ВГН, необходимо прекратить прием статинов на 6 нед., после чего назначить другой статин в низкой дозе. Если уровень КФК повышен < 4 ВГН, нужно прекратить прием статина на 2 нед. Если симптомы сохраняются, требуется замена статина на другой липидснижающий препарат и поиск иных причин появления мышечных симптомов. Если симптомы полностью регрессировали, следует назначить другой статин в низкой или средней дозе. В случае возобновления симптомов назначить третий вариант статина. В обоих случаях при недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП (поскольку доза статина была уменьшена) рекомендуется добавить к терапии эзетимиб, а при необходимости – алирокумаб или эволокумаб [137].

Лечение СИНАМ помимо отмены статина включает назначение иммуносупрессивной терапии. В систематическом обзоре M.K.R. Somagutta и соавт. [142] проанализировали эффективность и безопасность различных схем фармакотерапии у 80 пациентов с СИНАМ. Пациенты были разделены на 5 групп: (1) без лечения, (2) только глюкокортикоидное средство (ГКС), (3) ГКС + метотрексат или азатиоприн, (4) ГКС + иммуноглобулин внутривенно (в/в) и (5) ГКС + иммуноглобулин в/в + метотрексат или азатиоприн. У 50% пациентов в группе без лечения симптомы полностью регрессировали, а у других 50% состояние не улучшилось. У 35% пациентов, получавших только ГКС,

симптомы полностью регрессировали, у 25% отмечалось уменьшение выраженности симптомов, у 10% – отсутствие улучшения, а у 5% – летальный исход. В группе, получавшей ГКС + метотрексат или азатиоприн, симптомы полностью регрессировали у 27,27% пациентов, а у 45,45% наблюдалось улучшение клинической симптоматики. В группе, получавшей ГКС + иммуноглобулин в/в, симптомы полностью регрессировали у 50% пациентов, у 14,29% наблюдалось улучшение, а у 14,29% пациентов улучшения не было отмечено. В этой группе летальность достигала 14,29%. Наконец, у значительного числа пациентов, получавших комбинацию ГКС + иммуноглобулин в/в + метотрексат или азатиоприн, симптомы либо полностью регрессировали, либо наблюдалось уменьшение их выраженности (92,86%); различия по сравнению с другими схемами лечения были статистически значимыми ( $p=0,02$ ) [142].

### Практические рекомендации для врачей первичного звена

В 2018 г. был опубликован документ Европейского кардиологического общества [38], в котором сформулирована позиция экспертов относительно риска развития мышечных симптомов на фоне применения статинов. Эксперты сформулировали для практикующих врачей следующие ключевые положения относительно статин-индуцированной миопатии [38]:

- **Что такое САМС?** Боль в мышцах и слабость, обычно симметричные, в проксимальных отделах, поражающие бедра, ягодицы, икры и мышцы спины. Обычно не ассоциируются с выраженным повышением уровня КФК.
- **Когда развиваются САМС?** Как правило, возникают рано (в течение первых 4–6 недель после начала приема статинов), или после увеличения дозы статинов, или при начале приема ЛС, взаимодействующего со статинами.
- **Кто в группе риска возникновения САМС?** Очень пожилые люди (старше 80 лет), особенно женщины, с низким ИМТ или лица азиатского происхождения, пациенты с мышечными заболеваниями в анамнезе или сопутствующими состояниями (например, острая инфекция, нарушение функции почек или печени, сахарный диабет, ВИЧ), а также пациенты, принимающие ЛС, взаимодействующие со статинами.
- **Как выявить САМС?** По характеру мышечных симптомов и их временной связи с началом

и прекращением приема статинов, а также по реакции на повторное назначение статинов.

- **Что определяет тактику ведения при САМС?** Величина повышения уровня КФК и сердечно-сосудистый риск у конкретного пациента.

## Заключение

Статин-ассоциированные мышечные симптомы — актуальная проблема современного здравоохранения как ввиду крайне широкого применения статинов в клинической практике, так и в силу возможного развития в отдельных случаях (в особенности при наличии дополнительных факторов риска) состояний, угрожающих жизни пациентов и требующих неотложных лечебных мероприятий. В настоящее время решены не все вопросы, ассоциированные с САМС, однако имеющаяся на сегодняшний день научно-практи-

ческая база позволяет сделать вывод о том, что для повышения эффективности профилактики и раннего купирования рассматриваемого лекарственно-индуцированного состояния необходимо более широкое внедрение в практическую деятельность современных алгоритмов контроля фармакобезопасности терапии статинами, равно как и активное вовлечение в данный процесс врачей — клинических фармакологов. В дополнение к этому с целью профилактики и ранней диагностики подобных осложнений следует повышать информированность врачей различных специальностей о факторах риска, клинических и лабораторно-инструментальных признаках САМС, а также о необходимости динамического контроля состояния пациентов, находящихся в группах высокого риска по развитию данного осложнения статинотерапии.

## Литература / References

- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):567–72. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02030-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02030-2)
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Jain KK. *Drug-induced neurological disorders*. 4th ed. Springer; 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-73503-6>
- Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):913–6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.117215>
- Thompson PD, Clarkon P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681–90. <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1681>
- Fernandez G, Spatz ES, Jablonski C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(6):393–403. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073>
- Напалков ДА. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):334–8. Napalkov DA. The safety of statins: what a physician needs to know. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):334–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-334-338>
- Guayton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA, The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S72–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.002>
- Дядык АИ, Куглер ТЕ, Зборовский СР, Сулиман ЮВ. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология*. 2019;59(5):4–12. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowsky SR, Suliman YuV. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. *Kardiologiya*. 2019;59(5):4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2522>
- Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):553–64. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.5.553>
- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(5):205–7. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-5-205>
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2671–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.22.2671>
- Сумароков АБ. Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;2(47):5–9. Sumarokov AB. Autoimmune necrotizing statin-induced myopathy. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;2(47):5–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0001>
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):713–21. <https://doi.org/10.1002/art.30156>

19. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuro-muscul Dis.* 2018;5(1):11–20.  
<https://doi.org/10.3233/JND-170282>
20. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):21.  
<https://doi.org/10.1007/s11926-018-0732-6>
21. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;346(7):539–40.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM200202143460721>
22. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *J Clin Lipidol.* 2013;7(2):102–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.06.006>
23. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C–68C.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.011>
24. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2013;48(4):477–83.  
<https://doi.org/10.1002/mus.23854>
25. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):221–7.  
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000174>
26. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):464–74.  
<https://doi.org/10.1177/2047487314525531>
27. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014;168(1):6–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019>
28. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473–81.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
29. Liao JK. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(4):243–4.  
<https://doi.org/10.1007/s11883-009-0037-3>
30. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group; Armitage J, Bowman L, Collins R, Parish S, Tobert J. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:6.  
<https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-6>
31. Keech A, Collins R, MacMahon S, Armitage J, Lawson A, Wallendszus K, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J.* 1994;15(2):255–69.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060485>
32. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374:n1537.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1537>
33. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127(1):96–103.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
34. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403–14.  
<https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
35. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group; Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1658–69.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60310-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-8)
36. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):390–9.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071>
37. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18–28.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007>
38. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526–39.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182>
39. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908–16.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>
40. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386–95.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>
41. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van Staa T, Goldacre B, Smeeth L, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ.* 2016;353:i3283.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.i3283>
42. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):739–47.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.002>
43. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11687.  
<https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
44. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, Preusse C, Mouly V, Mauhin W. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase anti-bodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol.* 2017;81(4):538–48.  
<https://doi.org/10.1002/ana.24902>
45. Kaufmann P, Török M, Zahno A, Waldhauser KM, Brecht K, Krähenbühl S. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(19–20):2415–25.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-006-6235-z>
46. Wiel C, Lallet-Daher H, Gitenay D, Gras B, Le Calvé B, Augert A, et al. Endoplasmic reticulum calcium release through ITPR2 channels leads to mitochondrial calcium accumulation and senescence. *Nat Commun.* 2014;5:3792.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms4792>
47. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):337–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033>

48. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7(3):193–202. <https://doi.org/10.1097/00008571-199706000-00004>
49. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(24):11825–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11825>
50. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):645–58. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59938>
51. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):415–21. <https://doi.org/10.1097/01213011-200506000-00007>
52. Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):259–65. <https://doi.org/10.1177/1545968305277167>
53. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
54. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, Laaksonen R. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012;44(5):419–32. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.582135>
55. Duman I. Role of pharmacogenetics on response to statins: A genotype-based approach to statin therapy outcome. *J Cardiol Therapy*. 2014;1(6):111–20.
56. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:261–83. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.57.070188.001401>
57. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest*. 2003;83(11):1543–54. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000098428.51765.83>
58. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145(1):91–8. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8131>
59. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Pel-tier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):153–62. <https://doi.org/10.1002/mus.20567>
60. Tay SK, Dimauro S, Pang AY, Lai PS, Yap HK. Myotoxicity of lipid-lowering agents in a teenager with MELAS mutation. *Pediatr Neurol*. 2008;39(6):426–8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.002>
61. Tsigoulis G, Spengos K, Karandreas N, Panas M, Kladi A, Manta P. Presymptomatic neuromuscular disorders disclosed following statin treatment. *Arch Intern Med*. 2006;166(14):1519–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.14.1519>
62. Chariot P, Abadia R, Agnus D, Danan C, Charpentier C, Gherardi RK. Simvastatin-induced rhabdomyolysis followed by a MELAS syndrome. *Am J Med*. 1993;94(1):109–10. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90129-d](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90129-d)
63. Hur J, Liu Z, Tong W, Laaksonen R, Bai JP. Drug-induced rhabdomyolysis: from systems pharmacology analysis to biochemical flux. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(3):421–32. <https://doi.org/10.1021/tx400409c>
64. Skottheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33(4–5):317–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2007.12.009>
65. Schirris TJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JA, Russel FG. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyl-transferases (UGTs). *Mol Pharm*. 2015;12(11):4048–55. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00474>
66. Wagner BK, Gilbert TJ, Hanai J, Imamura S, Bodycombe NE, Bon RS, et al. A small-molecule screening strategy to identify suppressors of statin myopathy. *ACS Chem Biol*. 2011;6(9):900–4. <https://doi.org/10.1021/cb200206w>
67. Wagner BK, Kitami T, Gilbert TJ, Peck D, Ramanathan A, Schreiber SL, et al. Large-scale chemical dissection of mitochondrial function. *Nat Biotechnol*. 2008;26(3):343–51. <https://doi.org/10.1038/nbt1387>
68. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554–62. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163106>
69. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):581–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009>
70. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5):490–500. <https://doi.org/10.1161/01.res.83.5.490>
71. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation in aging and disease. *Front Physiol*. 2018;9:44. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00044>
72. Eriksson EK, Agmo Hernández V, Edwards K. Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(5):1205–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.02.015>
73. Xu Z, Huo J, Ding X, Yang M, Li L, Dai J, et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep*. 2017;7(1):8253. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08899-7>
74. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>
75. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(23):2231–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>
76. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):18–28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.021>
77. Hattori T, Saito K, Takemura M, Ito H, Ohta H, Wada H, et al. Statin-induced Ca(2+) release was increased in B lymphocytes in patients who showed elevated serum creatine kinase during statin treatment. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):870–7. <https://doi.org/10.5551/jat.2048>
78. Nakahara K, Yada T, Kuriyama M, Osame M. Cytosolic Ca<sup>2+</sup> increase and cell damage in L6 rat myoblasts by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;202(3):1579–85. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2112>
79. Sirvent P, Mercier J, Vassort G, Lacampagne A. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca<sup>2+</sup> signaling alteration in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329(3):1067–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.070>
80. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):978–81. <https://doi.org/10.1345/aph.1D498>



81. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, et al. Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition. *Cell Metab*. 2015;22(3):399–407. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.002>
82. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):24–34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.021>
83. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(3):454–66. <https://doi.org/10.1111/bcp.12360>
84. Itagaki M, Takaguri A, Kano S, Kaneta S, Ichihara K, Satoh K. Possible mechanisms underlying statin-induced skeletal muscle toxicity in L6 fibroblasts and in rats. *J Pharmacol Sci*. 2009;109(1):94–101. <https://doi.org/10.1254/jphs.08238fp>
85. Cao P, Hanai J, Tanksale P, Imamura S, Sukhatme VP, Lecker SH. Statin-induced muscle damage and atrogen-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *FASEB J*. 2009;23(9):2844–54. <https://doi.org/10.1096/fj.08-128843>
86. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, Savolainen H, Allemann C, Babiychuk EB. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol*. 2006;210(1):94–102. <https://doi.org/10.1002/path.2018>
87. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
88. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2132–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1024>
89. Buettner C, Lecker SH. Molecular basis for statin-induced muscle toxicity: implications and possibilities. *Pharmacogenomics*. 2008;9(8):1133–42. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.8.1133>
90. Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, Restagno D, Colyer J, Hopkins P, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(4):509–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.03.012>
91. Marciante KD, Durda JP, Heckbert SR, Lumley T, Rice K, McKnight B, et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):280–8. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328343dd7d>
92. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K, Gerling IC, Vera SR, Fish-Trotter H, et al. Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181308>
93. Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, Smith JD, Brown CD, Chasman DI, et al. A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. *Nature*. 2013;502(7471):377–80. <https://doi.org/10.1038/nature12508>
94. Luzum JA, Kitzmiller JP, Isackson PJ, Ma C, Medina MW, Dauki AM, et al. GATM polymorphism associated with the risk for statin-induced myopathy does not replicate in case-control analysis of 715 dyslipidemic individuals. *Cell Metab*. 2015;21(4):622–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.003>
95. Carr DF, Alfirevic A, Johnson R, Chinoy H, van Staa T, Pirmohamed M. GATM gene variants and statin myopathy risk. *Nature*. 2014;513(7518):E1. <https://doi.org/10.1038/nature13628>
96. Floyd JS, Bis JC, Brody JA, Heckbert SR, Rice K, Psaty BM. GATM locus does not replicate in rhabdomyolysis study. *Nature*. 2014;513(7518):E1–3. <https://doi.org/10.1038/nature13629>
97. Carr DF, Francis B, Jorgensen AL, Zhang E, Chinoy H, Heckbert SR, et al. Genomewide Association Study of statin-induced myopathy in patients recruited using the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1353–61. <https://doi.org/10.1002/cpt.1557>
98. Floyd JS, Bloch KM, Brody JA, Maroteau C, Siddiqui MK, Gregory R, et al. Pharmacogenomics of statin-related myopathy: Meta-analysis of rare variants from whole-exome sequencing. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218115>
99. Dubé MP, Zetler R, Barhdadi A, Brown AM, Mongrain I, Normand V, et al. CKM and LILRB5 are associated with serum levels of creatine kinase. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(6):880–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000395>
100. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, et al. Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity*. 2016;44(2):355–67. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.009>
101. Grable-Espinoza P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):185–90. <https://doi.org/10.1002/mus.21486>
102. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(2):194–200. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.10.007>
103. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2757–66. <https://doi.org/10.1002/art.27572>
104. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1\*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1233–7. <https://doi.org/10.1002/acr.21671>
105. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4087–93. <https://doi.org/10.1002/art.34673>
106. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, et al. Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):282–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.045>
107. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1134–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.003>
108. Chalchat E, Charlot K, Garcia-Vicencio S, Hertert P, Baugé S, Bourdon S, et al. Circulating microRNAs after a 24-h ultramarathon run in relation to muscle damage markers in elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(9):1782–95. <https://doi.org/10.1111/sms.14000>
109. Min PK, Park J, Isaacs S, Taylor BA, Thompson PD, Troyanos C, et al. Influence of statins on distinct circulating microRNAs during prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;120(6):711–20. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00654.2015>

110. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K. Vitamin D supplementation to treat statin-associated muscle symptoms: a review. *Sr Care Pharm*. 2019;34(4):253–7. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2019.253>
111. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):23–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.039>
112. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
113. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):93–101. <https://doi.org/10.1111/eci.12698>
114. Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):198–203. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.165>
115. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*. 2015;178:111–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.118>
116. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009;153(1):11–6. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.11.002>
117. Glueck CJ, Lee K, Prince M, Milgrom A, Makadia F, Wang P. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. *Atherosclerosis*. 2017;256:125–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.027>
118. Jetty V, Glueck CJ, Wang P, Shah P, Prince M, Lee K, et al. Safety of 50,000–100,000 units of vitamin D<sub>3</sub>/week in vitamin D-deficient, hypercholesterolemic patients with reversible statin intolerance. *N Am J Med Sci*. 2016;8(3):156–62. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.179133>
119. Kang JH, Nguyen QN, Mutka J, Le QA. Rechallenging statin therapy in veterans with statin-induced myopathy post vitamin D replenishment. *J Pharm Pract*. 2017;30(5):521–7. <https://doi.org/10.1177/0897190016674407>
120. Wadhwa RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):472–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.010>
121. Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: molecular mechanism, risk factors, and management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:211–9. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S333738>
122. Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. *Phys Ther*. 2010;90(10):1530–42. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090251>
123. Tanaka S, Sakamoto K, Yamamoto M, Mizuno A, Ono T, Waguri S, et al. Mechanism of statin-induced contractile dysfunction in rat cultured skeletal myofibers. *J Pharmacol Sci*. 2010;114(4):454–63. <https://doi.org/10.1254/jphs.10229fp>
124. Sakamoto K, Honda T, Yokoya S, Waguri S, Kimura J. Rabsmall GTPases are involved in fluvastatin and pravastatin-induced vacuolation in rat skeletal myofibers. *FASEB J*. 2007;21(14):4087–94. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8713com>
125. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):71–105. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.03.003>
126. Knauer MJ, Urquhart BL, Meyer zu Schwabedissen HE, Schwarz UI, Lemke CJ, Leake BF, et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins. *Circ Res*. 2010;106(2):297–306. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.203596>
127. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*. 2007;29(2):253–60. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.02.008>
128. Muñoz-Blanco A, Gómez-Huelgas R, Gómez-Cerezo JF. Statin-associated muscle symptoms: myth or reality? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(10):602–11. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.03.006>
129. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, ред. *Лекарственно-индуцированные заболевания*. Т. I. М.: Прометей; 2022. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, eds. *Drug-induced diseases*. V. I. Moscow: Prometheus; 2022 (In Russ.).
130. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med*. 2014;16(11):810–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.41>
131. SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
132. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J*. 2013;165(6):1008–14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.025>
133. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):288–95. <https://doi.org/10.1345/aph.1A289>
134. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38–e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
135. 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(14):1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
136. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):352–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1287>
137. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГТ, Бубнова МГ, Балахоннова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
138. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability.

- Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):179–86.  
<https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>
139. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggi M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1709–12.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1709>
140. Gambelli S, Dotti MT, Malandrini A, Mondelli M, Stromillo ML, Gaudio C, et al. Mitochondrial alterations in muscle biopsies of patients on statin therapy. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2004;36(1):85–9.

- PMID: 15311678
141. Villa L, Lerario A, Calloni S, Peverelli L, Matinato C, De Liso F, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy due to statins exposure. *Acta Myol.* 2018;37(4):257–62.  
PMID: 30944904
142. Somagutta MKR, Shama N, Pormento MKL, Jagani RP, Ngardig NN, Ghazarian K, et al. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: a systematic review. *Reumatologia.* 2022;60(1):63–9.  
<https://doi.org/10.5114/reum.2022.114108>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Сычев и О.Д. Остроумова – формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование и критический пересмотр текста рукописи, координация работы соавторов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.М. Остроумова – поиск и систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; А.И. Кочетков – поиск, систематизация и изложение материала по патогенетическим аспектам САМС, редактирование текста рукописи; С.В. Батюкина и Е.В. Миронова – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dmitry A. Sychev* and *Olga D. Ostroumova* conceptualised the review, supervised the drafting process, edited and critically revised the manuscript, coordinated the research project, and approved the final version of the manuscript for publication. *Tatiana M. Ostroumova* searched and collated literature data and drafted and edited the manuscript. *Aleksey I. Kochetkov* searched, collated, and presented the material on pathogenetic aspects of SAMS; and edited the manuscript. *Svetlana V. Batyukina* and *Elena V. Mironova* analysed literature data, edited and finalised the manuscript.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>  
[rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

**Остроумова Татьяна Максимовна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>  
[t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
[ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Кочетков Алексей Иванович**, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>  
[ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)

**Батюкина Светлана Владимировна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>  
[batyukina.svetlana@yandex.ru](mailto:batyukina.svetlana@yandex.ru)

**Миронова Елена Владимировна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>  
[e.v.mironova@mail.ru](mailto:e.v.mironova@mail.ru)

Поступила 14.07.2023

После доработки 17.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

**Dmitry A. Sychev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>  
[rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

**Tatiana M. Ostroumova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>  
[t.ostroumova3@gmail.com](mailto:t.ostroumova3@gmail.com)

**Olga D. Ostroumova**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
[ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Aleksey I. Kochetkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>  
[ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)

**Svetlana V. Batyukina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>  
[batyukina.svetlana@yandex.ru](mailto:batyukina.svetlana@yandex.ru)

**Elena V. Mironova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>  
[e.v.mironova@mail.ru](mailto:e.v.mironova@mail.ru)

Received 14 July 2023

Revised 17 August 2023

Accepted 30 August 2023