

МИОПАТИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

О.М. Драпкина*, Е.М. Чернова

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Статины – группа гиполипидемических препаратов с доказанной эффективностью, способствующих значительному снижению сердечно-сосудистого риска, а также хорошо переносимые большинством пациентов. Миопатия как побочный эффект терапии статинами служит одной из наиболее распространенных причин их отмены. Степень её выраженности может варьировать от бессимптомного повышения уровня КФК в крови до опасного для жизни рабдомиолиза, поэтому необходимо помнить о возможности её возникновения.

Точные молекулярные механизмы повреждения мышц статинами до сих пор неизвестны, выдвигаются многочисленные гипотезы на этот счёт: нарушение процесса окисления жирных кислот, митохондриальная дисфункция, увеличение распада белка в миоцитах вследствие изменения активности атрогина-1 и убиквитина, активация аутоиммунных процессов, внутриклеточное истощение необходимых метаболитов, дестабилизация клеточных мембран; нарушение экспрессии генов, отвечающих за апоптоз и деградацию белка. Наиболее широко распространена гипотеза о том, что основной причиной развития миопатии является снижение внутримышечного содержания CoQ10. Дополнительный приём CoQ10 представляется многообещающим, но не обоснован с точки зрения медицины, основанной на доказательствах.

Ключевые слова: статины, миопатия, рабдомиолиз, коэнзим Q10.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):96–101

Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment

O.M. Drapkina*, E.M. Chernova

I.M. Sechenov First Moscow Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Statins are lipid-lowering drugs with proven efficacy that reduce cardiovascular risk and are well tolerated by most patients. Myopathy as a side effect of statin therapy is one of the most common reasons for their withdrawal. Its severity can range from asymptomatic increase of serum CKP to life-threatening rhabdomyolysis. Therefore it is necessary to remember about the possibility of its occurrence.

The exact molecular mechanisms of muscle damage by statins are still unknown. Various hypotheses are suggested in this respect: fatty acid oxidation disorders, mitochondrial dysfunction, increased protein degradation in myocytes due to changes in atrogen-1 and ubiquitin activity, activation of autoimmune processes, intracellular depletion of essential metabolites, destabilization of cell membranes, impaired expression of genes involved in apoptosis and protein degradation. The theory that the reduction of intramuscular CoQ10 level is the cause of myopathy prevails. Additional intake of CoQ10 seems promising, but is not evidence-based.

Key words: statins, myopathy, rhabdomyolysis, coenzyme Q10.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):96–101

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Из всего разнообразия гиполипидемических лекарственных средств именно ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (статины) назначаются клиницистами чаще всего. Это связано с высокой эффективностью данной группы препаратов и доказанным значительным снижением сердечно-сосудистого риска. Статины рекомендованы РКО для назначения всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС) (уровень доказательности А). Тем не менее, по имеющимся данным, из всех пациентов, которым показан приём статинов, получают их только около 50%, а из этих 50% только у половины достигаются целевые значения липидов [1, 2].

Кроме того, после назначения статинов около 25% больных самостоятельно прекращают их приём через полгода, а около 60% пациентов – через 2 года [3].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова

Чернова Екатерина Михайловна – клинический ординатор той же кафедры

Статины считаются достаточно безопасными препаратами, и, как правило, хорошо переносятся пациентами, однако необходимо учитывать, что частота возникновения побочных эффектов во время проведения клинических испытаний гораздо меньше частоты возникновения таковых в реальной клинической практике. Возможная причина этого несоответствия – тщательный отбор пациентов для клинических испытаний. Как правило, из исследований исключали пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, с жалобами на миалгии в анамнезе, с декомпенсированным сахарным диабетом, а также пациентов, принимающих препараты, с которыми у статинов возможны лекарственные взаимодействия. Таким образом, из исследования исключались до 30% возможных участников [4, 5].

Кроме того, при проведении клинических испытаний основное внимание уделяется наиболее тяжелой форме миопатии – рабдомиолизу, а миалгия, мышечная слабость зачастую просто не учитываются [6].

Миопатия как побочный эффект терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы встречается нечасто, однако внушает серьёзные опасения клиницистам и служит од-

ной из наиболее распространенной причиной отмены статинов. Степень выраженности миопатии может варьировать от бессимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови или сопровождающегося миалгией и мышечной слабостью до опасного для жизни рабдомиолиза. Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований жалобы на миалгию предъявляют приблизительно 5-7% пациентов, принимающих статины. Рабдомиолиз, к счастью, развивается чрезвычайно редко – частота его возникновения колеблется от 0,44 до 0,54 случаев на 10000 человек в год [7].

Вероятные молекулярные механизмы миопатии

Точные молекулярные механизмы повреждения мышц статинами до сих пор неизвестны, активно обсуждаются и выдвигаются многочисленные гипотезы на этот счёт.

Известны факторы риска развития миопатии, к которым относят: одновременное назначение нескольких лекарственных средств одному пациенту, особенно полипрагмазия; приём статина в высокой дозе, пожилой возраст пациента, сахарный диабет как сопутствующее заболевание [8-11]. Дополнительными факторами риска являются те состояния, которые делают митохондрии более уязвимыми, более подверженными повреждению, например метаболический синдром, заболевания щитовидной железы и генетические мутации, связанные с митохондриальной дисфункцией [9]. Предполагается, что митохондриальная дисфункция может также лежать в основе многих других побочных эффектов статинов: когнитивные нарушения, невропатии, панкреатическая и печеночная дисфункция, половая дисфункция [9].

Вероятность развития и выраженность миопатии увеличиваются при сочетании терапии статинами и физических нагрузок [12-14]. Предполагается, что 25% пациентов с высокой физической активностью, принимающих статины, испытывают мышечную слабость, боли в мышцах и судороги [13].

Согласно одной из гипотез, миопатия представляет собой гетерогенное состояние, которое может возникнуть как результат воздействия совокупности факторов: непосредственное действие лекарственного средства; лекарственные взаимодействия, в результате которых усиливается эффект статинов, зачастую вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); генетических (считается, что существует генетическая предрасположенность к развитию миопатии [8, 10, 15]), метаболических и иммунологических особенностей пациента [9, 11, 16].

Отдельного внимания заслуживают лекарственные взаимодействия. CYP3A4 – главный изофермент, уча-

ствующий в метаболизме статинов. Снижение активности этого фермента или вследствие его недостаточной экспрессии или вследствие его ингибирования другими лекарственными препаратами, которые принимает пациент, как, например, циклоспорином или итраконазолом, могут увеличить биодоступность статинов, а, следовательно, и риск миотоксичности [15].

Выявлено, что риск рабдомиолиза повышается при назначении комбинации статинов и фибратов, при этом в развитии этого опасного побочного эффекта имеют значение особенности как фармакокинетики, так и фармакодинамики этих лекарственных препаратов [15].

В некоторых случаях статины могут способствовать клиническому проявлению латентных состояний (например, асимптомной миопатии), которые служат предрасполагающими факторами [16]. Существуют исследования, в которых описаны несколько пациентов с рабдомиолизом, индуцированным статинами, изначально имеющих метаболические дефекты миоцитов, что указывает на клиническое проявление асимптоматических метаболических миопатий на фоне приёма статинов [7, 17].

Вероятно, что токсичность статинов для пациентов с исходными незначительными мышечными нарушениями обусловлена метаболическими эффектами снижения уровня липидов в крови. У таких пациентов зачастую обнаруживаются мутации, отвечающие за метаболические заболевания мышц, и снижение количества митохондриальных ферментов. При биопсии выявляются снижение окисления жиров и митохондриальная дисфункция. Эти больные нередко плохо переносят также гиполлипидемические препараты других групп, что и является обоснованием предположения, что миопатия развивается вследствие понижения уровня липидов в крови [18].

Наряду с предположением, что статин-ассоциированная миопатия имеет невоспалительную природу, существует гипотеза об аутоиммунном характере повреждения миоцитов, т.е., статины инициируют аутоиммунный процесс [16, 17].

Также возможные механизмы миотоксичности включают внутриклеточное истощение необходимых метаболитов и дестабилизацию клеточных мембран [15].

Весьма популярно на сегодняшний день представление о том, что статины могут оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм мышц, в том числе нарушать процесс окисления жирных кислот, уменьшать содержание кофермента Q10 (CoQ10) и усиливать деградацию белка в миоцитах путём изменения активности атрогина-1 и убиквитина [12, 16]. Предполагается, что статины вызывают митохондриальную дисфункцию, нестабильность мембран, нарушают экспрессию генов, отвечающих за апоптоз (происходит индукция апоптоза миоцитов) и деградацию белка [7, 8, 10, 12, 13].

Наиболее широко распространена гипотеза о том, что основной причиной развития миопатии является снижение внутримышечного содержания CoQ10 [10]. Дело в том, что статины блокируют мевалонатный путь, а этим путём происходит биосинтез не только холестерина, но и CoQ10. Получается, что статины блокируют синтез и холестерина, и CoQ10.

Статин-индуцированный дефицит убихинона как причина миопатии. Перспективы применения CoQ10 в сочетании со статинами

Вопросы молекулярных механизмов развития статиновой миопатии, так же как и проблемы ведения пациентов, у которых развился этот побочный эффект, остаются неразрешенными. Можно обсуждать следующие пункты ведения пациентов с развитием статиновой миопатии [19, 20]:

- снижение дозы или назначение другого статина;
- более редкий приём препарата;
- применение гиплипидемического препарата другой группы, например, эзетимиба или секвестрантов желчных кислот;
- дополнительное назначение CoQ10.

Однако ни один предложенный вариант не имеет достаточной доказательной базы, кроме того, нет данных о влиянии обсуждаемых тактик на снижение сердечно-сосудистого риска [19, 20]. Дополнительный приём CoQ10 представляется многообещающим, но не обоснован с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [11].

О статинах и CoQ10 уже многое известно. Статины снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, а CoQ10, главным образом, транспортируется с помощью ЛПНП, но его снижение также обнаруживается в тромбоцитах и в лимфоцитах пациентов, получавших статины, поэтому это действительно может быть связано с ингибированием синтеза CoQ10 [21].

Статины блокируют синтез фарнезила пиррофосфата, промежуточного продукта в синтезе убихинона или CoQ10. На этом, а также на роли CoQ10 в производстве энергии в митохондриях основана гипотеза, что статин-индуцированный дефицит CoQ10 имеет значение в патогенезе статиновой миопатии. Терапия статинами вызывает уменьшение уровня CoQ10 в крови [22].

В исследовании Päävä H et al., показано, что высокодозовая терапия статинами приводит к снижению концентрации CoQ10 и уменьшению активности дыхательной цепи митохондрий миоцитов [23]. Пациенты с гиперхолестеринемией (n=48; 33 мужчины и 15 женщин) получали 80 мг/сут симвастатина (n=16), 40 мг/сут аторвастатина (n=16) или плацебо (n=16) в течение 8 нед. Исходно и через 8 нед проведено исследо-

вание плазмы крови и биоптатов мышц. В плазме отношение латостерола к холестерину (маркер эндогенного синтеза холестерина) уменьшалось на 66% в обеих группах, принимавших статины. Концентрация кампестерола в мышцах увеличилась от $21,1 \pm 7,1$ нмоль/г до $41,2 \pm 27,0$ нмоль/г в группе, получавшей симвастатин, и от $22,6 \pm 8,6$ нмоль/г до $40,0 \pm 18,7$ нмоль/г в группе, получавшей аторвастатин ($p=0,005$). Концентрация убихинона снизилась от $39,7 \pm 13,6$ нмоль/г до $26,4 \pm 7,9$ нмоль/г ($p=0,031$) в группе, принимавшей симвастатин. Однако снижения его концентрации не наблюдалось в группе, получавшей аторвастатин и плацебо. У 6 пациентов, принимавших симвастатин, было выявлено значительное снижение внутримышечного содержания убихинона. Активность ферментов дыхательной цепи и цитратсинтазы были снижены у пациентов, принимавших симвастатин [23].

В исследовании Suzuki T. et al. [24] было выявлено, что при длительной терапии аторвастатином увеличивается уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови у пациентов с ИБС при одновременном снижении уровня CoQ10. В исследовании приняли участие 29 пациентов ИБС. Измерялись уровни CoQ10 и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови, а также экскреция 8-изо-простагландина $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF) с мочой до и после 3-х месячной терапии аторвастатином. Правастатин получали 10 пациентов, флувастатин – 10 пациентов, в то время как 9 пациентов вообще не получали статинов перед назначением аторвастатина. Была выявлена прямая корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней общего холестерина и CoQ10 ($r=0,632$; $p<0,01$), и обратная корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней CoQ10 и BNP ($r=-0,497$; $p<0,01$). Не было выявлено значительной корреляции между аторвастатин-индуцированными изменениями в уровне CoQ10 и 8-iso-PGF. Было показано, что аторвастатин-индуцированное снижение уровня CoQ10 в плазме крови было связано с повышением уровня BNP [24].

Имеются сведения, что статины снижают внутримышечный уровень убихинона, однако не до конца ясно, в какой степени это зависит от воздействия на биосинтез в митохондриях [16]. Существует гипотеза, что при некоторых состояниях, при которых исходно снижен уровень CoQ10, терапия статинами может значительно уменьшить плазменное и, возможно, тканевое содержание кофермента Q10 [22].

В исследовании Lamperti C et al. [25] показано, что статиновая миопатия связана с умеренным уменьшением в мышце концентрации CoQ10, которая не ведёт к появлению гистохимических или биохимических признаков повреждения митохондрий, а также морфологических признаков апоптоза у большинства па-

циентов. Были взяты биоптаты мышц у 18 пациентов со статиновой миопатией (повышение уровня КФК в крови) и измерена концентрация CoQ10 и активности ферментов дыхательной цепи. В биоптатах анализировали степень апоптоза с использованием TUNEL (терминальной метки с дезоксирибонуклеотидил трансферазой – дезоксиридин трифосфатом). Морфологическое строение мышц было нормальным у 14 пациентов, у 2 пациентов была выявлена митохондриальная дисфункция, и также у 2 пациентов были обнаружены неспецифические изменения. Внутримышечная концентрация CoQ10 не отличалась у пациентов основной и контрольной групп. Ни у одного пациента не было выявлено положительного TUNEL [25].

В тоже время согласно данным Laaksonen R et al. [26] наблюдалось снижение уровня убихинона в плазме крови, однако в мышцах уровень убихинона, наоборот, повышался у пациентов с гиперхолестеринемией после 4 нед терапии статинами. По мнению автора эти результаты свидетельствуют в пользу того, что внутримышечный уровень убихинона не уменьшается при кратковременной терапии статинами у пациентов, у которых нет миопатии [26].

Таким образом, влияние статинов на внутримышечное содержание CoQ10 неизвестно, и данные о внутримышечных уровнях CoQ10 у пациентов со статиновой миопатией недостаточны [22].

Работа митохондрий ухудшается в результате терапии статинами, и этот эффект усиливается при физической нагрузке. Дополнительное назначение CoQ10 может поднять его уровень в крови, однако данные относительно эффективности подобного назначения при миопатии недостаточны и противоречивы. Назначение CoQ10 не рекомендуется пациентам, получающим статины, ввиду недостаточной доказательной базы. Однако нет никакой опасности в его назначении. Поэтому возможно применение CoQ10 у пациентов, которым необходима терапия статинами, и у которых появилась миалгия, если назначение других гиполипидемических препаратов для них недостаточно эффективно. Некоторым пациентам CoQ10 может помочь, возможно, вследствие эффекта плацебо [22].

Данные об эффективности применения CoQ10 при статиновой миопатии противоречивы. Приведём 2 исследования, в одном из которых показано его положительное влияние на состояние пациентов, а в другом – отсутствие выраженного эффекта.

В исследовании Caso G et al. [27] делается вывод, что дополнительный приём CoQ10 уменьшает проявления миалгии и может представлять собой альтернативу отмене статинов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с миопатией получали CoQ10 (100 мг/сут; n=18) или витамин Е (400 МЕ/сут; n=14) в течение 30 дней. Оценивались боль

в мышцах в начале и в конце исследования. По истечении 30 дней интенсивность боли уменьшилась на 40% ($p<0,001$), в группе, получавшей CoQ10. Напротив, не наблюдалось изменений в интенсивности боли (+9%; $p=NS$) в группе, получавшей витамин Е [27].

В исследовании Young JM et al. [28] было показано, что дополнительное назначение CoQ10 не улучшало переносимость статинов и не влияло на миалгию. Пациенты (n=44) получали CoQ10 (200 мг/сут) или плацебо в течение 12 нед в комбинации с повышающейся дозой симвастатина от 10 мг/сут, с повышением при хорошей переносимости каждые 4 нед в 2 раза до 40 мг/сут. Пациентам, испытывающим значительную миалгию, уменьшали дозу статина или отменяли его. Миалгия оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы. Не было отмечено никакой разницы между комбинированной терапией и терапией только статинами в интенсивности миалгии (медиана 6,0 против 2,3; $p=0,63$), в количестве пациентов, хорошо переносящих симвастатин 40 мг/сут [16 из 22 (73%) с CoQ10 против 13 из 22 (59%) с плацебо; $p=0,34$], а также в количестве пациентов, продолжающих лечение статинами [16 из 22 (73%) с CoQ10 против 18 из 22 (82%) с плацебо; $p=0,47$] [28].

Представленные результаты исследований по применению CoQ10 в лечении статиновой миопатии противоречивы и пока не нашли своё отражение в национальных или международных рекомендациях. Согласно рекомендациям ВНОК при непереносимости статинов следует назначать ингибитор обратного всасывания холестерина эзетимиб. В настоящее время известно, что применение эзетимиба даёт дополнительное снижение ЛПНП. Однако не доказано идентичное со статинами снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне его приёма. Поиск альтернативных препаратов продолжается.

Бесспорно, что безопасность статинов высока. Этот класс препаратов обладает доказанной эффективностью в плане снижения уровня ЛПНП, а, значит, и сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность статинов дозозависима: при увеличении дозы в 2 раза уровень ЛПНП снижается на 7% [29].

Разные представители группы статинов отличаются друг от друга по эффективности и безопасности. По данным рандомизированных исследований токсичность статинов (а именно – повышение уровня КФК в крови и рабдомиолиз) зависит от дозы, но не связана со степенью снижения содержания ЛПНП в плазме крови [30].

По данным исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) симптомы миопатии при приёме различных статинов отмечались со следующей частотой:

- флувастатин 40 мг – 5,1%;
- правастатин 40 мг – 10,9%;

- аторвастатин 40-80 мг – 14,9%;
- симвастатин 40-80 мг – 18,2%.

Также было показано, что для флувастатина описано наименьшее количество случаев рабдомиолиза: 55 (1,6%) из 3339 [31].

При анализе данных клинических исследований привлекает возможность использования розувастатина, который продемонстрировал крайне благоприятный профиль безопасности у пациентов, которые плохо переносят терапию другими статинами [32-34].

В исследование CORONA (COntrolled ROsuvastatin MultiNAtional Study in Heart Failure) [35, 36] было включено 5011 пациентов в возрасте от 60 лет (средний возраст 73 года, 24% женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II, III, IV функциональных классов (ФК) по NYHA, имеющих систолическую сердечную недостаточность ишемической этиологии с фракцией выброса $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$ у пациентов с ХСН II ФК), по мнению исследователя не нуждающихся в гиполипидемической терапии. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 60% пациентов, 63% страдали артериальной гипертензией, 30% – сахарным диабетом. Пациенты получали терапию, направленную на уменьшение симптомов ХСН: 90% – петлевые или тиазидные диуретики, 42% – антагонисты альдостерона, 91% – ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, 75% – бета-адреноблокаторы, 32% – дигоксин.

Больные были рандомизированы на 2 группы: первая группа больных (N=2514) получала 10 мг/сут розувастатина, вторая группа (N=2497) – плацебо.

Повышение аланиновой трансаминазы более чем на 3 верхних границы нормы отмечалось с одинаковой частотой в обеих группах (24 в группе плацебо против 25 в группе розувастатина). Повышение сывороточного креатинина в 2 раза по сравнению с нормой чаще регистрировалось в группе плацебо (32 против 23).

Симптомы поражения мышц (по опроснику) несколько чаще наблюдались в группе пациентов, принимавших розувастатин (225 против 207), однако повышение креатинкиназы более чем на 10 верхних границ нормы, регистрировалось у 3 пациентов из группы плацебо и у 1 пациента, принимавшего розувастатин, а сочетание такого повышения креатинкиназы с симптомами поражения мышц наблюдалось у 1 пациента из группы плацебо и не наблюдалось в группе, получавшей розувастатин [35,36].

Заключение

На сегодняшний день статины являются наиболее широко применяемой в клинической практике группой из всех гиполипидемических препаратов ввиду их высокой эффективности, безопасности и доказанного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако не все пациенты одинаково хорошо переносят терапию статинами. В клинической практике обязательен мониторинг переносимости и развития побочных эффектов статинов, в т.ч. миопатии, с которой клиницисты сталкиваются гораздо чаще, чем принято считать. Молекулярные механизмы развития миопатии при терапии статинами до сих пор точно не известны. Однако теория статин-индуцированного дефицита убихинона представляется наиболее вероятной. В связи с этим кажется перспективным назначение коэнзима Q10 при развитии миопатии. Дополнительные исследования в этом направлении могут сделать более основательные выводы о целесообразности подобной тактики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Foley KA, Simpson RJ Jr, Crouse JR 3rd., et al. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003; 92:79-81.
2. O'Meara JG, Kardia SL, Armon JJ, et al. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1313-8.
3. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:462-7.
4. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35.
6. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1182-6.
7. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11(2):105-12.
8. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(5):389-96.
9. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(6):373-418.
10. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(5):389-96.
11. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(4):401-8.
12. Meador BM, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve* 2010; 42(4):469-79.
13. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291(6):C1208-12.
14. 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.
15. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Saf* 2002; 25(9):649-63.
16. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(7):955-69.
17. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(6):647-53.
18. Phillips PS, Haas RH. Statin myopathy as a metabolic muscle disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(7):971-8.
19. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150(12):858-68.
20. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4:155-66.
21. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl:S168-74.
22. 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.
23. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(1):60-8.
24. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2008; 49(4):423-33.
25. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005; 62(11):1709-12.
26. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(1):62-6.
27. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99(10):1409-12.
28. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007; 100(9):1400-3.
29. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80:106-7.
30. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92:23K-29K.
31. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-90.
32. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with non-statin lipid-lowering therapies. *Clin Ther* 2006; 28:933-42.
33. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, et al. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother* 2008; 42:341-6.
34. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, et al. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol* 2007; 100:554-5.
35. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al.; CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6):1059-69.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2248-61.

Поступила: 05.11.2014

Принята в печать: 12.11.2014