

УДК 615.06: 616-008.9(075.8)

DOI: 10.24959/ubphj.17.113

А. Л. ЗАГАЙКО, Т. О. БРЮХАНОВА

Національний фармацевтичний університет

ДЕЯКІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТАТИН-АСОЦІЙОВАНОЇ МІОПАТІЇ

Актуальність. Статини є найбільш часто призначуваними гіполіпідемічними препаратами. Доведено, що їх застосування суттєво знижує ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Проте поряд із високою ефективністю вони провокують розвиток побічних реакцій з боку м'язової системи – міопатій та рабдоміолізу. Механізми формування міотоксичності на теперішній час залишаються дискусійним питанням.

Мета роботи. Узагальнити наявні у науковій літературі відомості стосовно молекулярних механізмів, що лежать в основі розвитку міопатій за лікування гіполіпідемічними препаратами групи статинів.

Результати та їх обговорення. Згідно з сучасними уявленнями молекулярні механізми розвитку міопатії та рабдоміолізу на тлі лікування статинами можуть бути пов'язані із апоптозом м'язових волокон (внаслідок порушень посттрансляційної модифікації білків); носити аутоімунний характер (через вплив на головний комплекс гістосумісності); мати порушення функціонування убіквітин-протеасомної системи; розвиватися внаслідок дефіциту убіхінону та карнітину та зниження синтезу ендогенного холестеролу.

Висновки. Молекулярні механізми розвитку статин-асоційованої міопатії є комплексними та мають як ідіопатичну, так і генетично-детерміновану природу.

Ключові слова: статини; атеросклероз; міопатія; рабдоміоліз; убіхінон; апоптоз

A. L. Zagayko, T. O. Briukhanova

Some molecular mechanisms of the statin-associated myopathy development

Topicality. Statins are the most commonly prescribed lipid-lowering drugs. It is proven that their administration significantly reduces the risk of cardiovascular complications. However, along with high efficiency, they provoke the development of side effects on the muscular system – myopathies and rhabdomyolysis. Mechanisms of myotoxicity formation currently remains a controversial issue.

Aim. To summarize the existing literature data concerning the molecular mechanisms underlying the development of myopathy associated with statins treatment.

Results and discussion. According to modern concepts, molecular mechanisms of myopathy and rhabdomyolysis during treatment with statins may be associated with apoptosis of muscle fibers (as a result of violations of proteins post-translational modification); has an autoimmune nature (through its impact on major histocompatibility complex); lesion of ubiquitin-proteasome system; due to deficiency of ubiquinone and carnitine, and decreased synthesis of endogenous cholesterol.

Conclusions. Molecular mechanisms of statin-associated myopathy development are complex and have both idiopathic and genetically nature.

Key words: statins; atherosclerosis; myopathy; rhabdomyolysis; ubiquinone; apoptosis

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова

Некоторые молекулярные механизмы развития статин-ассоциированной миопатии

Актуальность. Статины являются наиболее часто назначаемыми гиполлипидемическими препаратами. Доказано, что их применение существенно снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений. Однако, наряду с высокой эффективностью, они провоцируют развитие побочных реакций со стороны мышечной системы – миопатий и рабдомиолиза. Механизмы формирования миотоксичности в настоящее время остаются дискуссионным вопросом.

Цель работы. Обобщить имеющиеся в научной литературе сведения относительно молекулярных механизмов, лежащих в основе развития миопатий вследствие лечения гиполлипидемическими препаратами группы статинов.

Результаты и их обсуждение. Согласно современным представлениям молекулярные механизмы развития миопатий и рабдомиолиза на фоне лечения статинами могут быть связаны с апоптозом мышечных волокон (вследствие нарушения посттрансляционной модификации белков); носить аутоиммунный характер (через воздействие на главный комплекс гистосовместимости); быть следствием нарушений функционирования убиквитин-протеасомной системы; развиваться вследствие дефицита убихинона и карнитина, а также снижения синтеза эндогенного холестерола.

Выводы. Молекулярные механизмы развития статин-ассоциированной миопатии являются комплексными и имеют как идиопатическую, так и генетически-детерминированную природу.

Ключевые слова: статины; атеросклероз; миопатия; рабдомиолиз; убихинон; апоптоз

ВСТУП

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази) відносяться до найбільш часто призначуваних гіполіпідемічних препаратів. Низкою широкомасштабних клініко-епідеміологічних досліджень доведено, що застосування препаратів даної групи супроводжується суттєвим зниженням ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, які на теперішній час є однією з ключових причин передчасної смерті [1-2].

Саме тому статини є препаратами вибору у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, з високим рівнем холестеролу у складі атерогенних фракцій ліпопротеїнів за умов неможливості досягнення цільового рівня цих показників немедикаментозними методами лікування, зокрема за допомогою відповідної дієти. Поширеність патологій, за яких показані статини, зумовила те, що вказані препарати є найбільш часто призначуваними у світі [1, 3-4].

У цілому статини добре переносяться пацієнтами, проте побічні реакції з боку м'язової системи, зокрема міопатії є найбільш розповсюдженими побічними реакціями при застосуванні даної групи препаратів. Прояви небажаних ефектів варіюють від м'язового болю (який зустрічається практично у третини пацієнтів, які отримують терапію статинами – 26 %) до життєво небезпечного ускладнення – рабдоміолізу [5]. Незважаючи на те, що рабдоміоліз відносять до дуже рідких проявів побічних реакцій статинів, неприпустимо високі показники цього ускладнення на тлі терапії церивастатином призвели до відкликання його зі світового фармацевтичного ринку [6].

Номенклатура. На теперішній час у науковій літературі активно використовується номенклатура та термінологія, що стосуються ушкоджень м'язів, які розвинулись за терапії статинами, запропонована Американською асоціацією серця (American Heart Association) та Національним інститутом серця, легень та крові (National Heart, Lung, and Blood Institute). Відповідно до цієї номенклатури міопатія – загальне поняття, що використовується для описання будь-яких м'язових симптомів та патологій. Термін «міалгія» використовується для зазначення м'язового болю без змін рівня креатинкінази. Міозити – патології, що супроводжуються м'язовими симптомами з підвищенням рівня креатинкінази. Рабдоміоліз характеризується м'язовими симптомами із зафіксованим суттєвим підвищенням рівня креатинкінази вище норми (більше 10 виявлених епізодів), виявленого присутністю міоглобіну у сечі та підвищенням рівня креатину [7-8].

Епідеміологія. Рівень виявлених випадків статин-асоційованої міопатії під час проведення клінічних досліджень є надзвичайно низьким, що, насамперед, обумовлено тим, що пацієнти з високим ризиком розвитку уражень м'язової системи або відповідними захворюваннями в анамнезі одразу виключаються з випробування [9].

Проведений аналіз 20 клінічних випробувань виявив, що частота міопатії з м'язовим болем склала 195 випадків на 100 000 пацієнтів/рік, а лише м'язовий біль як симптом зустрічався 190 разів на 100 000 пацієнтів/рік. Частота рабдоміолізу склала 1,6 випадків на 100 000 пацієнтів/рік. Звичайно зазначені дані досить суттєво відрізняються від реальної клінічної практики, що обумовлено виключенням із клінічних випробувань пацієнтів із високим ризиком розвитку статин-асоційованої міопатії. Усереднені дані були отримані при аналізі когортних досліджень, дані яких свідчать, що частота випадків рабдоміолізу складала 3,4 випадки на 100 000 пацієнтів/рік із рівнем передчасної смерті внаслідок цієї побічної реакції – 0,3 випадки на 100 000 пацієнтів/рік. Випадки міопатії з підвищенням рівня креатинкінази склали 11 на 100 000 пацієнтів/рік [9-11].

Ризик розвитку статин-індукованої міопатії визначається різними факторами, серед яких тип самого статину. Як було виявлено при аналізі великомасштабних постмаркетингових досліджень (Hoffman та ін., 2012), відмінності між ризиком розвитку міопатій при застосуванні різних препаратів групи статинів, принаймні частково, залежить від виразності пригнічення синтезу ендogenous холестеролу за їх дії [9]. Крім того, відомо, що частота розвитку побічних реакцій залежить від наступних чинників:

- метаболічних перетворень в організмі та лікарських взаємодій (доведено, що за умов одночасного призначення комбінованої гіполіпідемічної терапії статинами та фібратами ризик розвитку міопатій зростає у декілька разів);
- призначеної дози препарату (збільшення дози прямо корелює зі зростанням частоти побічних реакцій з боку м'язової системи);
- фізико-хімічних властивостей препарату (ліпофільні статини частіше викликають міопатії та рабдоміоліз);
- факторів, пов'язаних із пацієнтом (супутні захворювання, особливо захворювання м'язової системи в анамнезі; гендерні особливості; генетичні фактори; етнічна приналежність) – (табл.) [12-13].

Виявлення генетичної складової, здатної впливати на ризик формування статин-асоційованих міопатій, привело до дослідження асоціації зазначених ускладнень із генетичним поліморфізмом транспортерів лікарських засобів, аудофагальних шляхів кліренсу та ферментів, залучених до синтезу креатину. Проте дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що не кожен із пацієнтів, які приймали статини та у яких мали місце різні прояви міопатії, був носієм зазначених поліморфізмів, що обумовило дослідження молекулярних механізмів, покладених в основу розвитку статин-індукованої міопатії [1, 13].

Серед гіпотез, що висувуються як передбачувані механізми для пояснення статин-асоційованої міопатії – порушення гомеостазу кальцію, пригнічення

**ПЕРЕДБАЧУВАНІ ЕНДОГЕННІ ТА ЕКЗОГЕННІ ПРИЧИНИ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ
СТАТИН-АСОЦІЙОВАНОЇ МІОПАТІЇ**

Ендогенні причини	Екзогенні причини
Вік (особливо ≥ 80 років)	Прийом алкоголю
Артеріальна гіпертензія	Важкі фізичні навантаження
Цукровий діабет 2 типу	Прийом лікарських засобів, що порушують метаболізм статинів
Низький індекс маси тіла	Прийом фібратів (особливо гемфіброзилу)
Захворювання нирок	Прийом варфарину
Захворювання печінки	Прийом грейпфрутового соку (більше 1 л/добу)
Генетичні поліморфізми ізоформ СYP450	Прийом протигрибкових препаратів групи азолів
Метаболічні захворювання м'язів	Прийом антибіотиків групи макролідів
Глікогеноз МакАрדла	Прийом інгібіторів протеаз
Дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази II	Прийом аміодарону та верапамілу
Метаболічний синдром	Прийом циклоспорину

пренілірування білків, підвищення експресії атрогін-1 [14].

Крім того, припускають, що причинами даних порушень можуть бути мітохондріальна дисфункція внаслідок зниження продукції ендогенного коензиму Q. Варто зазначити, що результати клінічних випробувань, у яких досліджували доцільність введення убіхінону за умов статин-асоційованої міопатії, є досить неоднозначними, тому питання участі дефіциту коензиму Q у патогенезі розвитку побічних реакцій статинів потребує подальших досліджень [15].

Проведення біопсії м'язової тканини пацієнтів із статин-асоційованими міопатіями виявило зниження активності цитохромоксидази, яка не виявлялась імунохімічними методами досліджень. Відомо, що цитохромоксидаза є термінальним акцептором електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій. Втрата ферментативної активності даного ферменту супроводжується пригніченням окисного фосфорилування та відповідно – синтезу АТФ, що призводить до зниження енергозабезпечення міоциту. Крім того, спостерігалось формування вакуоль, наповнених ліпідами та атрофія фібрил. Зазначені зміни дозволяють передбачати, що до механізмів розвитку міопатії залучені порушення енергозабезпечення міоцитів, зниження інтенсивності β -окиснення жирних кислот і збільшення інтраміоцелюлярного накопичення ліпідів [16].

Дослідження останніх років також передбачають, що розвиток статин-індукованої міопатії залежить від поліморфізму ферменту 5-дифосфоглюкуронілтрансферази, який залучений до перетворень фармакологічно активної форми статинів (які, як відомо, вводяться у формі відповідної активної кислоти) у лактонну форму. Відповідні дослідження були проведені для аторвастатину та виявили кореляцію із розвитком міопатій.

Виявлено, що у деяких випадках прийом статинів може сприяти клінічній маніфестації латентних патологічних станів, наприклад, асимптомної міопа-

тії, що виступають як сприяючий фактор. У ряді досліджень описані пацієнти, у яких розвивався рабдоміоліз на тлі терапії статинами, які в анамнезі мали метаболічні дефекти міоцитів, що є підтвердженням прояву асимптоматичних метаболічних міопатій на фоні прийому статинів [17].

Імовірно, що міотоксичний вплив статинів у пацієнтів з вихідними незначними м'язовими порушеннями обумовлена метаболічними ефектами зниження рівня ліпідів у крові. У даній категорії пацієнтів часто виявляються мутації, які опосередковують метаболічні ураження м'язової тканини та зниження активності мітохондріальних ферментів [18].

Поряд із припущенням, що статин-асоційована міопатія має незапальну природу, існує гіпотеза про аутоімунний характер пошкодження міоцитів, ініціюючи аутоімунний процес [19].

Не виключена також реалізація міотоксичного впливу через внутрішньоклітинне виснаження необхідних метаболітів та дестабілізацію клітинної мембрани (насамперед, холестеролу). Висувається припущення і про порушення окиснення жирних кислот у міоцитах внаслідок нестачі карнітину, що є проявом вторинної карнітинової недостатності [6].

Як один із можливих механізмів також розглядається зміна експресії генів, які відповідають за апоптоз, за дії статинів, що, у свою чергу, запускає процес клітинної загибелі. Крім того, у ряді досліджень був виявлений вплив цих препаратів на активність убіквітинної системи, яка залучена до деградації білків [20].

Необхідно зазначити, що розвиток порушень з боку м'язової системи за дії статинів є, безумовно, гетерогенним та комплексним проявом побічної дії даної групи препаратів.

Апоптоз м'язових волокон. У експериментальному дослідженні, в якому використовували культуру гладеньком'язових клітин судин щурів, апоптоз даних клітин був індукований аторвастатином, симва-

статином та ловастатином внаслідок впливу препаратів на посттрансляційні модифікації білків. Авторами дослідження дійшли висновку, що статини блокують продукцію фарнезилпірофосфату, перериваючи таким чином пренілірування ГТФ-зв'язаних білків Ras, Rho та Rac, які у нормі стимулюють клітинний ріст та пригнічують апоптоз. Зниження вмісту цих білків призводить до зростання рівня внутрішньоклітинного кальцію, наслідком чого є активація протеолітичних каспаз (3 і 9), які є регуляторами апоптозу. Було виявлено, що застосування ізопреноїдів – фарнезилпірофосфату та геранілпірофосфату попереджало активацію апоптозу м'язових клітин, що свідчить на користь даної теорії [21].

Аутоімунний феномен. Існує гіпотеза, що статини здатні індукувати розвиток аутоімунних захворювань, зокрема – поліміозитів, вовчака та міастенії гравіс через вплив на головний комплекс гістосумісності II (ГКГ-II)-залежну активацію Т-лімфоцитів, що свідчить про наявність імуномодуляторних властивостей у даної групи препаратів. Результати деяких досліджень свідчать про пригнічуючий вплив статинів на CD40 (що залучений до багатьох імунологічних шляхів) у атеросклеротичних ураженнях, що свідчить про потенційну здатність статинів модулювати імунні процеси [8, 10].

Відомо, що у нормі ГКГ-I, який є маркером імунної активації, не експресується у м'язових клітинах. Needham та співавт. виявили, що у пацієнтів зі статин-асоційованою міопатією ГКГ-I був експресований у міоцитах. Активація ГКГ-I відбувається за умов розвитку стресу ендоплазматичного ретикулуму. Висувається припущення, що за застосування статинів відбувається виснаження метаболічних «посередників» – убіхінону, фарнезолу та геранілпірофосфату та мевалонової кислоти та можливо ГМГ-КоА-редуктази, що входить до мембрани ендоплазматичного ретикулуму, а це, у свою чергу, супроводжується порушенням гомеостазу останнього. Таким чином, застосування статинів може супроводжуватись активацією ГКГ-I, наслідком чого є активація Т-лімфоцитів та прогресування аутоімунного процесу у міоцитах. Проте ці гіпотези потребують подальших досліджень [20].

Убіквітин-протеасомна система. Скелетна м'язова маса – результат врівноваження процесів синтезу та деградації білків. У скелетних м'язах убіквітин-протеасомозалежна протеолітична система залучена до деградації міофібрильних білків, включаючи актин та міозин. Передбачається, що статини можуть реалізовувати свій міотоксичний вплив через убіквітин-протеасомну систему, а саме, провокуючи розвиток дисбалансу між синтезом та розпадом білків. Urso та співавт. виявили, що комбінація терапії статинами та фізичних навантажень приводить до експресії 56 генів, 18 із яких залучені до убіквітин-протеасомної системи, один із яких (FBX03) активувався лише за умов одночасного прийому статинів та

фізичних навантажень. Було виявлено значне зростання рівня деградації білків за терапії та фізичних навантажень м'язів [7].

Атрогін-1 – важливий м'язоспецифічний компонент сімейства генів FBX. Експериментально доведено, що міотоксичність статинів супроводжується зростанням рівня мРНК атрогіну-1. Ряд авторів виявив залежність між прийомом статинів, зокрема ловастатину та зростанням рівня атрогіну-1, який сприяє розвитку м'язової атрофії та деградації білків [2].

Ліпофільність статинів. Відомо, що проникнення статинів у клітини залежить від їх ліпофільності. Так, гідрофільні статини (правастатин, розувастатин) гірше проникають через мембрану міоцитів, що проявляється більш низьким ризиком розвитку міопатій. Проте застосування препаратів, що інгібують multidrug-resistance protein (який перешкоджає проникненню гідрофільних статинів через мембрану міоцитів) супроводжується зростанням їх міотоксичного впливу до рівня ліпофільних представників цієї групи препаратів [10].

Дефіцит убіхінону. Механізм дії статинів полягає в інгібуванні ГМГ-КоА-редуктази, що супроводжується порушенням синтезу ендогенного холестеролу та перериває мевалоновий шлях, яким синтезується ряд ізопреноїдів, в тому числі коензим Q (убіхінон). Убіхінон жиророзчинний хінон, який є переносником електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій. Відповідно, зниження утворення ендогенного коензиму Q супроводжується порушенням утворення АТФ та енергозабезпечення міоцитів. Крім того, убіхінон має досить потужні антиоксидантні властивості, забезпечуючи пригнічення окисного стресу, відновлює активні форми антиоксидантів – токоферолу та аскорбінової кислоти [15].

У ряді досліджень було виявлено, що терапія статинами призводить до зниження рівня коензиму Q на 54 %, що, з одного боку, обумовлено зниженням рівня ліпопротеїнів низької густини – основної транспортної форми убіхінону та, з іншого, – перериванням мевалонового шляху та порушенням його біосинтезу. Той факт, що вміст убіхінону знижується у лімфоцитах та тромбоцитах свідчить на користь теорії, описаних вище. Зниження плазматичного рівня коензиму Q супроводжується високим співвідношенням рівнів піруват : лактат, що є свідченням мітохондріальної дисфункції. У ряді досліджень було показано, що застосування високих доз статинів супроводжується виснаженням запасів убіхінону у міоцитах та його рівня у крові, проте низькі дози статинів таким ефектом не супроводжуються. Отже, зазначене відкриває перспективи застосування убіхінону для корекції статин-асоційованої міопатії [15-16, 24-25].

Зниження ендогенного холестеролу. Оскільки механізм дії статинів пов'язаний із інгібуванням ключового ферменту біосинтезу холестеролу, закономірним є зниження його продукції, що хоча і є проявом

лікувального впливу препаратів, проте наслідком цього є порушення оновлення мембран, в тому числі міоцитів. Як відомо, холестерол є одним із найважливіших компонентів у структурі мембран. Зазначене розглядається як одна із передумов розвитку пошкодження м'язів та формування міопатій за терапії статинами [22-23].

Порушення окиснення жирних кислот. Виявлено зниження інтенсивності утилізації жирних кислот за терапії статинами, що обумовлено в тому числі дефіцитом карнітину (вторинна недостатність) та порушення активності карнітинпальмітоїлтрансферази II. Накопичення вільних жирних кислот супроводжується як безпосереднім ліпоксидним впливом останніх, так і формуванням мітохондріальної дисфункції внаслідок пригнічення роботи дихального ланцюга внутрішньої мембрани мітохондрій (оскільки жирні кислоти є протонофорами, які унеможливають створення градієнта протонів, «вимикаючи» електронно-транспортний ланцюг). Наслідком порушення окиснення жирних кислот є зниження енергетичного забезпечення міоцитів та формування ацидозу, що виступає додатковим ушкоджуючим фактором [10].

ВИСНОВКИ

Терапія статинами супроводжується достовірним зниженням ризику розвитку кардіоваскулярних усклад-

нень та смертності. При цьому застосування статинів супроводжується збільшенням ризику розвитку міопатії, міалгії і рабдоміолізу. Серед найбільш важливих клінічно значущих факторів ризику статин-асоційованої міопатії – лікарські взаємодії, що супроводжуються пригніченням активності ізоформ цитохрому P450, які залучені до метаболізму статинів; захворювання щитоподібної залози; м'язові пошкодження; старечий вік та прийом алкоголю. В той час як багато причин міопатії є ідіопатичними, у деяких випадках генетичні фактори виступають ключовими, найпоширеніші серед яких генетичні порушення метаболізму м'язової тканини та дефіцит ферментних систем. Не виключається також аутоімунна природа статин-асоційованої міопатії, що реалізується через модуляцію активності Т-лімфоцитів та експресію цитокінів. Інші механізми включають дефіцит коензиму Q із порушенням біосинтезу АТФ, стрес ендоплазматичного ретикулулу та активацію убіквітин-протеосомної системи, що супроводжується збільшенням деградації білків. Побічні реакції з боку м'язової системи є важливою проблемою між терапією та очікуваним результатом лікування, тому подальші дослідження молекулярних механізмів, залучених до розвитку міопатії, є надзвичайно актуальними.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Toth, P. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy / P. Toth, C. Harper, T. Jacobson // *Expert Rev. of Cardiovascular Therapy.* – 2008. – Vol. 6, Issue 7. – P. 955–969. doi: 10.1586/14779072.6.7.955
- Mohassel, P. The spectrum of statin myopathy / P. Mohassel, A. Mammen // *Curr. Opinion in Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, Issue 6. – P. 747–752. doi: 10.1097/01.bor.0000434673.85515.89
- Harper, C. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis / C. Harper, T. Jacobson // *Curr. Opinion in Lipidol.* – 2007. – Vol. 18, Issue 4. – P. 401–408. doi: 10.1097/mol.0b013e32825a6773
- Statin-induced myopathies / M. Tomaszewski, K. Stępień, J. Tomaszewska, S. Czuczwar // *Pharmacol. Reports.* – 2011. – Vol. 63, Issue 4. – P. 859–866. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70601-6
- Molecular basis of statin-associated myopathy / C. Vaklavas, Y. Chatzizisis, A. Ziakas et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202, Issue 1. – P. 18–28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.021
- Owczarek, J. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms / J. Owczarek, M. Jasińska, D. Orszulak-Michalak // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – Vol. 57. – P. 23–34.
- Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects / D. Moßhammer, E. Schaeffeler, M. Schwab, K. Mörike // *British J. of Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 78, Issue 3. – P. 454–466. doi: 10.1111/bcp.12360
- Statin myopathy: the fly in the ointment for the prevention of cardiovascular disease in the 21st century? / H. Keen, J. Krishnarajah, T. Bates, G. Watts // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2014. – Vol. 13, Issue 9. – P. 1227–1239. doi: 10.1517/14740338.2014.937422
- Rosenson, R. Current overview of statin-induced myopathy / R. S. Rosenson // *Am. J. of Medicine.* – 2004. – Vol. 116, Issue 6. – P. 408–416. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.033
- Phillips, P. Statin myopathy as a metabolic muscle disease / P. Phillips, R. Haas // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2008. – Vol. 6, Issue 7. – P. 971–978. doi: 10.1586/14779072.6.7.971
- Taylor, B. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions / B. Taylor, P. Thompson // *Curr. Opinion in Lipidol.* – 2015. – Vol. 26, Issue 3. – P. 221–227. doi: 10.1097/mol.0000000000000174
- Sirvent, P. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity / P. Sirvent, J. Mercier, A. Lacampagne // *Curr. Opinion in Pharmacol.* – 2008. – Vol. 8, Issue 3. – P. 333–338. doi: 10.1016/j.coph.2007.12.010
- Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management / M. Vrablik, L. Zlatohlavek, T. Stulc et al. // *Physiological Res.* – 2014. – Vol. 63. – S327 p.
- Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations / G. Ruano, A. Windemuth, A. Wu et al. // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218, Issue 2. – P. 451–456. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.007
- A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy / B. Taylor, L. Lorson, C. White, P. Thompson // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 238, Issue 2. – P. 329–335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
- Apostolopoulou, M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy / M. Apostolopoulou, A. Corsini, M. Roden // *Eur. J. of Clin. Investigation.* – 2015. – Vol. 45, Issue 7. – P. 745–754. doi: 10.1111/eci.12461

17. The interaction between statins and exercise: mechanisms and strategies to counter the musculoskeletal side effects of this combination therapy / R. Deichmann, C. Lavie, T. Asher et al. // *The Ochsner J.* – 2015. – Vol. 15. – P. 429–437.
18. Du Souich, P. Myotoxicity of statins : Mechanism of action / P. du Souich, G. Roederer, R. Dufour // *Pharmacol. & Therapeutics.* – 2017. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
19. Ghatak, A. The genetics of statin-induced myopathy / A. Ghatak, O. Faheem, P. Thompson // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 210, Issue 2. – P. 337–343. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033
20. Needham, M. Statin myotoxicity : a review of genetic susceptibility factors / M. Needham, F. Mastaglia // *Neuromuscular Dis.* – 2014. – Vol. 24, Issue 1. – P. 4–15. doi: 10.1016/j.nmd.2013.09.011
21. Statins induce post-translational modification of RyR1 in human and rodent skeletal muscle : a mechanism for myopathy / S. Lotteau, J. Colyer, P. Hopkins, D. Steele // *The Physiological Society.* – 2016.
22. Statin-Induced Myopathy is Mediated by Isoprenoid Depletion and is Independent of Serum Cholesterol Levels / J. Lawrence, C. Moyer, M. Ameri et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – P. A13907–A13907.
23. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers : can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? / D. Muntean, P. Thompson, A. Catapano et al. // *Drug Discovery Today.* – 2017. – Vol. 22, Issue 1. – P. 85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001
24. Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition / T. Schirris, G. Renkema, T. Ritschel et al. // *Cell Metabolism.* – 2015. – Vol. 22, Issue 3. – P. 399–407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002
25. Schaefer, J. Statin Myopathy / J. Schaefer, S. Jackson // *In Acquired Neuromuscular Disorders.* – 2016. – P. 113–122. doi: 10.1007/978-3-319-29514-5_8

REFERENCES

1. Toth, P. P., Harper, C. R., Jacobson, T. A. (2008). Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6 (7), 955–969. doi: 10.1586/14779072.6.7.955
2. Mohassel, P., Mammen, A. L. (2013). The spectrum of statin myopathy. *Current Opinion in Rheumatology*, 25 (6), 747–752. doi: 10.1097/01.bor.0000434673.85515.89
3. Harper, C. R., Jacobson, T. A. (2007). The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Current Opinion in Lipidology*, 18 (4), 401–408. doi: 10.1097/mol.0b013e32825a6773
4. Tomaszewski, M., Stępień, K. M., Tomaszewska, J., Czuczwar, S. J. (2011). Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports*, 63 (4), 859–866. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70601-6
5. Vakilavass, C., Chatzizisis, Y. S., Ziakas, A., Zamboulis, C., Giannoglou, G. D. (2009). Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*, 202 (1), 18–28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.021
6. Owczarek, J., Jasińska, M., Orszulak-Michalak, D. (2005). Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep*, 57, 23–34.
7. Moßhammer, D., Schaeffeler, E., Schwab, M., Mörike, K. (2014). Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78 (3), 454–466. doi: 10.1111/bcp.12360
8. Keen, H. I., Krishnarajah, J., Bates, T. R., Watts, G. F. (2014). Statin myopathy: the fly in the ointment for the prevention of cardiovascular disease in the 21st century? *Expert Opinion on Drug Safety*, 13 (9), 1227–1239. doi: 10.1517/14740338.2014.937422
9. Rosenson, R. S. (2004). Current overview of statin-induced myopathy. *The American Journal of Medicine*, 116 (6), 408–416. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.033
10. Phillips, P. S., Haas, R. H. (2008). Statin myopathy as a metabolic muscle disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6 (7), 971–978. doi: 10.1586/14779072.6.7.971
11. Taylor, B. A., Thompson, P. D. (2015). Muscle-related side-effects of statins. *Current Opinion in Lipidology*, 26 (3), 221–227. doi: 10.1097/mol.0000000000000174
12. Sirvent, P., Mercier, J., Lacampagne, A. (2008). New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Current Opinion in Pharmacology*, 8 (3), 333–338. doi: 10.1016/j.coph.2007.12.010
13. Vrablik, M., Zlatohlavek, L., Stulc, T. et al. (2014). Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiological research*, 63, S327.
14. Ruano, G., Windemuth, A., Wu, A. H. B., Kane, J. P., Malloy, M. J., Pullinger, C. R., Thompson, P. D. (2011). Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations. *Atherosclerosis*, 218 (2), 451–456. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.007
15. Taylor, B. A., Lorson, L., White, C. M., Thompson, P. D. (2015). A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy. *Atherosclerosis*, 238 (2), 329–335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
16. Apostolopoulou, M., Corsini, A., Roden, M. (2015). The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Investigation*, 45 (7), 745–754. doi: 10.1111/eci.12461
17. Deichmann, R., Lavie, C., Asher, T. et al. (2015). The interaction between statins and exercise: mechanisms and strategies to counter the musculoskeletal side effects of this combination therapy. *The Ochsner Journal*, 15, 429–437.
18. Du Souich, P., Roederer, G., Dufour, R. (2017). Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacology & Therapeutics*. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
19. Ghatak, A., Faheem, O., Thompson, P. D. (2010). The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis*, 210 (2), 337–343. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.033
20. Needham, M., Mastaglia, F. L. (2014). Statin myotoxicity: A review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscular Disorders*, 24 (1), 4–15. doi: 10.1016/j.nmd.2013.09.011
21. Lotteau, S., Colyer, J., Hopkins, P., Steele, D. (2016). Statins induce post-translational modification of RyR1 in human and rodent skeletal muscle: a mechanism for myopathy. *The Physiological Society*, 2016.
22. Lawrence, J., Moyer, C., Ameri, M. et al. (2014). Statin-Induced Myopathy is Mediated by Isoprenoid Depletion and is Independent of Serum Cholesterol Levels. *Circulation*, 130, C. A13907–A13907.
23. Muntean, D. M., Thompson, P. D., Catapano, A. L., Stasiolek, M., Fabis, J., Muntner, P., Banach, M. (2017). Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*, 22 (1), 85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001
24. Schirris, T. J. J., Renkema, G. H., Ritschel, T., Voermans, N. C., Bilos, A., van Engelen, B. G. M., Russel, F. G. M. (2015). Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metabolism*, 22 (3), 399–407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002
25. Schaefer, J., Jackson, S. (2016). Statin Myopathy. *Acquired Neuromuscular Disorders*, 113–122. doi: 10.1007/978-3-319-29514-5_8

Відомості про авторів:

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – orcid.org/0000-0002-2226-976X

Брюханова Т. О., асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Information about authors:

Zagayko A. L., d. biol. s., professor, head of the biological chemistry department, National University of Pharmacy. E-mail: andrey.zagayko@gmail.com.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Briukhanova T. O., assistant of the department of Biological Chemistry. national university of pharmacy. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com.

ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Сведения об авторах:

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: andrey.zagayko@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Брюханова Т. А., ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID – orcid.org/0000-0002-8042-9063

Рекомендовано д. біол. н., професором Л. М. Малоштан

Надійшла до редакції 16.05.2017 р.