

Получена: 16 октября 2018 / Принята: 04 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 615.035.2+616.12-008.1

## ОПАСНЫЕ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

**Асем Р. Махатова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>**Райхан Е. Тулеутаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230><sup>1</sup> Кафедра фармакологии им. д.м.н., профессора М.Н. Мусина,  
НАО «Медицинский университет Семей»,  
г. Семей, Республика Казахстан

### Резюме

**Актуальность.** Антигиперхолестеринемические препараты из группы статинов оказывают существенное влияние на метаболизм организма человека. Учет фармакокинетических особенностей статинов и лекарственного взаимодействия с препаратами данной группы является важным аспектом их безопасного применения. Лекарственные средства (ЛС), назначаемые одновременно со статинами, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов

**Цель исследования** – изучить частоту и структуру назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами в условиях г. Семей.

**Материалы и методы.** Дизайн: поперечное исследование. В исследование включено 2790 амбулаторных карт пациентов с наличием диагноза: Ишемическая болезнь сердца при сопутствующей гиперхолестеринемии. Проанализировали частоту одновременного назначения статинов с другими ЛС. Учитывали особенности их взаимодействия на уровне метаболизма изоферментов CYP3 цитохрома P450 и транспортных систем белков-транспортеров Р-гликопротеина и OATP1B и для выявления потенциально опасных и значимых лекарственных сочетаний. Использованы методы описательной статистики. Численный анализ статистической значимости не осуществлялся в связи с отсутствием необходимости.

**Результаты исследования.** Было выявлено наличие нежелательных и опасных сочетаний у большинства больных, получавших терапию статинами (63,7%). Частота очень опасных сочетаний в исследовании оказалась относительно невысокой (7 случаев, 0,25%). В 72,5% случаев мы не обнаружили проведения контроля за безопасностью в случаях, когда рекомендуется принимать статины с осторожностью и под контролем биохимических и других показателей.

**Заключение.** Нами была определена довольно высокая частота назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами, обладающими конкурентным метаболизмом на уровне CYP3A, OATP1B1 и Р-гликопротеина в абсолютном выражении и сравнении с данными исследований, проведенных в развитых странах.

**Ключевые слова:** статины, лекарственное взаимодействие, цитохром P450, ИБС.

### Summary

## DANGEROUS AND UNDESIRABLE DRUG INTERACTIONS OF STATINS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

**Assem R. Makhatova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>**Raikhana E. Tuleutaeva** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230><sup>1</sup> Department of Pharmacology them MD, Professor M.N. Mussin,  
NSC “Semey Medical University”,  
Semey s., Republic of Kazakhstan

**Relevance.** Antihypercholesterolemic drugs from the group of statins have a significant impact on the metabolism of the human body. Consideration of pharmacokinetic features of statins and drug interaction with drugs of this group is an important aspect of their safe use. Drugs administered simultaneously with statins may be inducers or inhibitors (substrates) of CYP3A4/A5 cytochrome P450 liver isoenzymes, which should be considered in daily clinical practice in the management of this category of patients

**The aim** was to study the frequency and structure of the appointment of unwanted combinations of statins with other drugs in Semey.

**Materials and methods.** Design: cross-sectional study. The study included 2790 outpatient records of patients with diagnosis: Coronary heart disease with concomitant hypercholesterolemia. The frequency of simultaneous administration of statins with other drugs was analyzed. We took into account the peculiarities of their interaction at the level of metabolism of

cytochrome P450 CYP3 isoenzymes AND transport systems of proteins-transporters of P-glycoprotein and OATP1B and to identify potentially dangerous and significant drug combinations.

Methods of descriptive statistics are used. Numerical analysis of statistical significance was not carried out due to lack of necessity.

**Research result.** Our study revealed the presence of undesirable and dangerous combinations in the majority of patients receiving statin therapy (63.7%). The frequency of very dangerous combinations in the study was relatively low (7 cases, 0.25%). In 72.5% of cases, we did not find safety monitoring in cases where it is recommended to take statins with caution and under the control of biochemical and other indicators.

**Conclusion.** We have determined a fairly high frequency of the appointment of undesirable combinations of statins with other drugs that have competitive metabolism at the level of CYP3A, OATP1B1 and P-glycoprotein in absolute terms and compared with the data of studies conducted in developed countries.

**Key words:** statins, drug interaction, cytochrome P450, IHD.

Түйіндеме

## **КАРДИОВАСКУЛЯРЛЫ ЖҮЙЕНІҢ ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА СТАТИНДЕРДІҢ ҚАУІПТІ ЖӘНЕ ЖАҒЫМСЫЗ ДӘРІ-ДӘРМЕКТІК ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ**

**Әсем Р. Махатова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

**Райхан Е. Тулеутаева** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>

м.ғ.д., профессор М.Н. Мусин атындағы Фармакология кафедрасы,  
 КеАҚ «Семей Медициналық университеті»,  
 Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Статиндер тобынан қанда холестерин көбеюіне қарсы препараттардың адам ағзасының зат алмасуына әсерінің маңызы зор. Статиндердің фармакокинетикалық ерекшеліктерін және осы топтағы препараттармен дәрілік өзара әсерлесуін есепке алу оларды қауіпсіз қолданудың маңызды аспектісі болып табылады. Статиндермен бір мезгілде тағайындалатын ДЗ бауырдың Р450 цитохромының СYP3A4/A5 изоферменттерінің индукторлары немесе тежегіштері (субстраттары) болуы мүмкін, бұл пациенттердің қаралып отырған санатын жүргізген кезде күнделікті клиникалық тәжірибеде ескерілуі қажет

**Зерттеудің мақсаты** – Семей қаласында статиндердің басқа препараттармен қалаусыз үйлесімін тағайындаудың жиілігін және құрылымын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Әрлендіру: көлденең зерттеу. Зерттеуге Ілескен гиперхолестеринемия кезіндегі жүректің ишемиялық ауруы диагнозы бар адамдардың 2790 медициналық құжаттары алынды. Статиндерді басқа ДЗ бір уақытта тағайындау жиілігі талданды. Олардың Р450 цитохромының СYP3A изоферменттерінің және Р-гликопротеин және ОАТР1В ақуыз-тасымалдағыштардың көлік жүйелерінің метаболизмі деңгейінде және өлеуетті қауіпті және маңызды дәрілік тіркестерді анықтау үшін өзара әрекеттесуінің ерекшеліктерін ескерілді. Сипаттама статистикасының әдістері қолданылды. Статистикалық маңыздылықты сандық талдау қажеттіліктің болмауына байланысты жүзеге асырылған жоқ.

**Зерттеу нәтижелері.** Біздің зерттеуде статиалармен ем қабылдаған көптеген науқастарда жағымсыз және қауіпті тіркесімдер бар (63,7%). Зерттеуде өте қауіпті тіркесім жиілігі салыстырмалы түрде төмен болды (7 жағдай, 0,25%). 72,5% жағдайда, біз статиндерді сақтықпен және биохимиялық және басқа да көрсеткіштерді бақылаумен қабылдау ұсынылған жағдайда қауіпсіздікке бақылау жүргізуілуі байқалмады.

**Қорытынды.** Біздің анықтағанымыз, статиндердің басқа препараттарымен керексіз үйлесімінің жиілігінің жоғарылығы СYP3A, ОАТР1B1 және Р-гликопротеиндердің деңгейінде бақталасты зат алмасуға ие болуы дамыған елдерде жүргізілген зерттеулердің деректерімен толық айқындалады

**Түйін сөздер:** статиндер, дәрілік заттардың өз-ара әсерлесуі, цитохром Р450, ЖИА.

### **Библиографическая ссылка:**

Махатова А.Р., Тулеутаева Р.Е. Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных кардиоваскулярной патологии // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 55-66.

Makhatova A.R., Tuleutaeva R.E. Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 55-66.

Махатова Ә.Р., Тулеутаева Р.Е. Кардиоваскулярлы жүйенің патологиясы бар науқастарда статиндердің қауіпті және жағымсыз дәрі-дәрмектік өзара әрекеттесуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 55-66.

**Актуальность**

Антигиперхолестеринемические препараты из группы статинов оказывают существенное влияние на метаболизм организма человека [42,46]. Важной особенностью их применения является необходимость продолжительного лечения, причем в большинстве случаев лиц пожилого и старческого возраста с большой распространенностью сопутствующих заболеваний [28,58]. Поэтому учет фармакокинетических особенностей статинов и лекарственного взаимодействия с препаратами данной группы является важным аспектом их безопасного применения [20].

Наличие некоторых лекарственных средств (ЛС) в плазме крови вызывает изменение фармакологического ответа на терапию статинами, а также ухудшает профиль безопасности применения данных ЛС. Выделяют следующие ключевые пункты фармакокинетики статинов: ферменты, осуществляющие реакции I (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6) и II фазы метаболизма ЛС (изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A3); гликопротеин-P (P-gp); транспортеры органических анионов, осуществляющие выведение ЛС в желчь [46].

Более подробное изучение эффектов ЛС на фермент-опосредованную биотрансформацию привело к выделению индукторов и ингибиторов CYP450. Совместное применение статинов с ингибиторами или индукторами ферментов биотрансформации приводит к повышению концентрации липидснижающих препаратов в плазме крови за счет угнетения их биотрансформации [15].

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1 [54].

Актуальным является включение фармакогенетического тестирования на предмет безопасности применения статинов в клинических рекомендациях, и в перспективе в стандартах оказания медицинской помощи.

Вынужденная полипрагмазия в кардиологии приводит к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям.

ЛС, назначаемые одновременно со статинами, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов [2].

Известно, что сильные ингибиторы CYP3A4 приводят к 5-кратному увеличению (снижение клиренса на >80%), умеренные – к 2,5-кратному (снижению клиренса на 50-80%), слабые – к 1,252-кратному (снижение клиренса на 20-50%) соответственно увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), характеризующей суммарную концентрацию ЛС в плазме крови в течение всего времени действия. Сильные индукторы, наоборот, обуславливают снижение AUC на 80%, умеренные – на 50-80%, слабые – на 20-50% соответственно [2].

Одновременное использование умеренных и/или слабых индукторов/ингибиторов CYP3A4 не всегда требует коррекции дозового режима.

В таблицах 1-3 представлены данные об опасных и нежелательных сочетаниях фармакопрепаратов (согласно Drug Interaction Checker Medscape: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), включая один медикамент из группы статинов и второй – различных фармакологических групп, связанные с их взаимодействием на уровне основных путей метаболизма статинов.

Таблица 1.

**Крайне опасные взаимодействия.**

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Аторвастатин+ циклоспорин	Циклоспорин (ингибитор OATP1B1) повышает токсичность аторвастатина.	Повышается риск развития рабдомиолиза Противопоказаны к назначению	Duan P. et al. [13],
Симвастатин+ кларитромицин	Кларитромицин повышает уровень или эффект симвастатина, являясь ингибитором CYP3A4 и OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Lee AJ, Maddix DS. [25] Kaleem Z. et al. [21]
Симвастатин+ циклоспорин	Циклоспорин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя на метаболизм CYP 3A4 Циклоспорин повышает уровень или эффект симвастатина, являясь ингибитором OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Scarfia R.V. et al. [41]
Симвастатин+ кетоканазол	Кетоканазол повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя на метаболизм CYP 3A4 Кетоканазол повышает токсичность симвастатина, являясь ингибитором OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Patel et al. [34]
Симвастатин+ эритромицин	Эритромицин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP 3A4	Повышается риск развития рабдомиолиза	Campbell G. et al. [10]

Таблица 2.

**Потенциально опасные взаимодействия.**

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Симвастатин + амиодарон	Амиодарон повышает токсичность симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Prom R. et al. [37] Roten L. et al. [39]
Симвастатин+ амлодипин	Амлодипин повышает уровень симвастатина ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Son H. et al. [47]
Симвастатин+ дилтиазем	Дилтиазем повышает уровень симвастатина ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Kanathur N. et al. [22]
Симвастатин + нифедипин	Нифедипин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Martínez-Jiménez C. et al. [30]
Симвастатин + верапамил	Верапамил повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Methaneethorn J. et al. [31]
Аторвастатин + кетоконазол	Кетоконазол повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Chang JH. et al. [11]
Аторвастатин+ кларитромицин	Кларитромицин повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, Р-гликопротеин и повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность, риск развития миопатий	Shin J. et al. [44]
Аторвастатин+ эритромицин	Эритромицин повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Siedlik PH. et al. [45]
Симвастатин + карбамазепин	Карбамазепин (сильный индуктор CYP 3A4) снижает уровень или эффект аторвастатина, усиливая метаболизм CYP3A4	Снижается уровень и эффект симвастатина	Ucar M. et al [52]
Симвастатин + дексаметазон	Дексаметазон (индуктор CYP 3A4) снижает уровень или эффект симвастатина, усиливая метаболизм CYP3A4	Снижается уровень или эффект симвастатина	Sakamoto K. et al. [40]
Симвастатин + флуконазол	Флуконазол повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается уровень и токсичность симвастатина	Molden E. et al. [32] Pedersen JK. et al. [36]
Симвастатин + фенобарбитал	Фенобарбитал (индуктор CYP3A4) снижает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм CYP3A4	Снижается уровень и эффект симвастатина	Levy RH. et al. [26]
Розувастатин + кларитромицин	Кларитромицин повышает токсичность розувастатина, ингибируя OATP1B1	Повышается риск развития миопатий	Li DQ. et al. [28]
Розувастатин + циклоспорин	Циклоспорин (ингибитор OATP1B1) повышает уровень и токсичность розувастатина	Повышается риск развития миопатий	Uchida M. et al [53]
Розувастатин + кетоконазол	Кетоконазол (ингибитор OATP1B1) повышает уровень и токсичность розувастатина	Риск развития миопатий	Cooper KJ. et al. [12] Yamazaki S. [55]

Таблица 3.

**Значимые взаимодействия.**

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Аторвастатин+ амлодипин*	Амлодипин является субстратом и слабым ингибитором СYP3A4	Повышается риск развития миопатии	Khan S. et al. [24]
Аторвастатин + дигоксин	Взаимодействие на уровне транспортера Р-гликопротеина	Повышается уровень и эффект дигоксина	Boyd R.A. et al. [9]
Аторвастатин + дилтиазем	Дилиазем повышает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм СYP3A4	Повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Lewin J.J. 3 <sup>rd</sup> et al. [27]
Аторвастатин+ амиодарон	Амиодарон повышает уровень или эффект аторвастатина, воздействуя на транспортер Р-гликопротеина	Повышается уровень или эффект аторвастатина	Franz C.C. et al. [16]
Аторвастатин+ верапамил	Верапамил повышает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм СYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина	Повышается уровень или эффект аторвастатина	Srinivas N.R. [48]
Симвастатин+ дигоксин	Симвастатин повышает уровень и эффект дигоксина, ингибируя Р-гликопротеин. Дигоксин является ингибитором OATP1B1	1. Повышается концентрация и токсичность дигоксина, 2. Дигоксин повышает токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Kasichayanula S. et al. [23]
Симвастатин+ варфарин	Каждый повышает эффекты другого на уровне СYP3A4	Повышен риск рабдомиолиза и кровотечений	Shaik A.N. et al. [43]
Розувастатин+ дигоксин	Дигоксин является ингибитором OATP1B1, повышает токсичность розувастатина	Повышается токсичность розувастатина, риск развития миопатий Необходимо внимательно контролировать!	Stopfer P. et al [49].
Розувастатин+ варфарин	Розувастатин повышает эффект варфарина неспецифическим механизмом взаимодействия	Повышен риск кровотечений	Edwards J.E. et al. [14]
Аторвастатин+ амитриптилин	Аторвастатин (субстрат и ингибитор Р-гликопротеина) влияет на метаболизм амитриптилина, воздействуя на Р-гликопротеина	Аторвастатин повышает уровень или эффект амитриптилина	Yang H.C. et al. [59]
Аторвастатин + азитромицин	Взаимодействие на уровне Р-гликопротеина	Повышается токсичность аторвастатина, повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Amsden G.W. et al. [5] Strandell J. et al. [50]
Аторвастатин+ клотримазол	Клотримазол повышает токсичность аторвастатина, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Bayés M. et al. [6]
Аторвастатин + преднизолон	Преднизолон (индуктор СYP 3A4) снижает уровень аторвастатина ингибируя СYP 3A4 Аторвастатин (ингибитор Р-гликопротеина) повышает эффект или уровень преднизолона	Снижается уровень аторвастатина и повышается уровень преднизолона.	Oztas M. et al. [33]
Аторвастатин+ метронидазол	Метронидазол повышает эффект или уровень аторвастатина, воздействуя на СYP3A4	Повышается уровень или эффект аторвастатина.	Tomillero A, Moral MA. [51]
Симвастатин + амитриптиллин	Симвастатин (ингибируя Р-гликопротеин) повышает уровень или эффект амитриптилина,	Повышается уровень или эффект амитриптилина	Yang H.C. al et. [59]
Симвастатин + азитромицин	Взаимодействие на уровне Р-гликопротеина	Повышается токсичность симвастатина, повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Alreja G. et al. [4]
Розувастатин + эритромицин	Эритромицин является ингибитором OATP1B1, повышает токсичность розувастатина	Повышается токсичность розувастатина, риск развития миопатий	Cooper K.J. et al. [12]
Примечание – * - имеются публикации, позволяющие отнести сочетание в данную категорию, но оно не внесено в базу Drug Interaction Checker Medscape.			

**Цель исследования** – изучить частоту и структуру назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами в условиях г. Семей.

**Материалы и методы.**

*Дизайн исследования:* поперечное исследование.

Исследование осуществлено на материале архивных документов (амбулаторные карты) 14 лечебно-профилактических учреждений города Семей, выбранные случайным образом из списка. В исследование включалась медицинская документация лиц с наличием диагноза: Ишемическая болезнь сердца при сопутствующей гиперхолестеринемии, подтвержденной лабораторными методами. Всего проанализировано 2790 амбулаторных карт. Глубина ретроспективного анализа была не менее 1 года, максимальный промежуток определялся сроком амбулаторного наблюдения конкретных пациентов.

Больные находились в возрасте от 34 до 85 лет, средний возраст составил 61,2±3,5 года. При анализе гендерного состава мужчин было 1665 (59,7%) женщин – 1125 (40,3%).

В структуре основных сопутствующих патологий доминировала артериальная гипертензия – 53,5% больных, сахарный диабет 2-го типа – 12,3%, деструктивно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата – 11,7%, ХОБЛ – 9,2%, атеросклероз сосудов нижних конечностей – 7,1%, заболевания органов пищеварения – 8,9%. Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе имелись у 11,2%, данные о фибрилляции предсердий – у 5,8%. Основные осложнения ИБС – сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда диагностированы у 69,3% и 34,7% пациентов соответственно.

При этом согласно рекомендациям EAS/ESC 2016, показания к назначению гиполипидемической терапии дифференцировали в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска. Во всех случаях постулировалась необходимость снижения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,6 мм/л, при наличии очень высокого риска – менее 1,8 мм/л (EAS/ESC 2016). Наличие показаний являлось главным критерием включения в исследование.

Проанализировали частоту одновременного назначения статинов с другими ЛС.

Учитывали особенности их взаимодействия на уровне метаболизма изоферментов CYP3 цитохрома P450 и транспортных систем белков-транспортёров Р-гликопротеина и OATP1В для выявления потенциально опасных и значимых лекарственных сочетаний. К потенциально опасным взаимодействиям относятся те комбинации ЛС, при назначении которых существует высокий риск развития нежелательных реакций (НР), в том числе и серьезных. Значимые лекарственные взаимодействия также могут привести к появлению НР и предусматривают осторожное назначение и обязательный мониторинг [20].

Научная доказанность взаимодействий между препаратами документально подтверждена в различных крупных контролируемых клинических исследованиях, а также проанализирована с помощью Drug Interaction

Checker (www.drugs.com), который функционирует при поддержке FDA (Food and Drug Administration, США).

Сроки ретроспективного анализа данных о назначениях ЛС в группе обследованных находились в пределах 12-54 месяцев от момента включения в исследования (средний срок 23,2±2,8 месяца).

В работе использованы только методы описательной статистики (обработанные программой EXCEL), поскольку данное исследование не предусматривает проведение численного анализа статистической значимости.

**Результаты исследования.**

Структура антигиперхолестеринемической терапии в рамках проведенного исследования представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1. Число пациентов, которым были назначены препараты антигиперхолестеринемической терапии по данным архивного анализа.**

Следует учитывать то, что нами были проанализированы все препараты, назначенные пациентам за период лечения, в результате общее количество назначенных препаратов превышало число исследуемых больных.

В структуре назначений наблюдалось абсолютное доминирование аторвастатина. Частота его применения составила 88,6%. В ряде случаев имелся переход на аторвастатин после применения других антигиперхолестеринемических препаратов.

На втором месте по частоте назначения находился розувастатин (8,2%), на третьем – симвастатин (1,7%). Единственный зарегистрированный в период анализа препарат из группы фибратов – фенофибрат – назначался достаточно редко (1,5%).

Прослеживались также переходы с назначенного ранее аторвастатина на другие препараты из группы статинов, но частота их была минимальной (0,5%).

У всех пациентов была назначена многокомпонентная терапия сердечно-сосудистой патологии, включающая антигипертензивные средства, анти-агреганты, антикоагулянты, нитраты, сердечные гликозиды.

Количество назначенных одновременно препаратов варьировало от 3 до 7.

Кроме того, в процессе терапии статинами осуществлялось лечение сопутствующих заболеваний. Наиболее часто назначались различные антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты.

В таблице 4 представлены результаты анализа выявленных опасных и нежелательных сочетаний терапии статинами с препаратами других фармакологических групп.

Таблица 4.

**Частота опасных и нежелательных сочетаний терапии статинами.**

Препараты разных групп	Антигиперхолестеринемическая терапия					
	аторвастатин, n=2503		симвастатин, n=49		розувастатин, n=237	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амиодарон	102*	4,1	3#	6,1	-	-
Амлодипин	1157*	46,2	19#	38,8	-	-
Варфарин	-	-	8*	16,3	31*	13,1
Верапамил	231*	9,2	4#	8,1	-	-
Дигоксин	23*	0,9	1*	2,0	3*	1,3
Дилтиазем	144*	5,8	3#	6,1	-	-
Нифедипин	-	-	1#	2,0	-	-
Азитромицин	9*	0,4	0†	0,0	-	-
Кетоконазол	33#	1,3	3†	6,1	4#	1,7
Кларитромицин	103#	4,1	2†	4,1	10#	4,2
Метронидазол	175*	7,0	-	-	-	-
Клотримазол	11*	0,4	-	-	-	-
Флуконазол	-	-	2#	4,1	-	-
Циклоспорин	5†	0,2	0†	0	2#	0,8
Дексаметазон	-	-	1#	2,0	-	-
Преднизолон	46*	1,8	-	-	-	-
Фенобарбитал	-	-	1#	2,0	-	-
Эритромицин	8#	0,3	-	-	1*	0,4
Всего	2047	81,8	48	97,9	51	21,5
Число больных с опасными и нежелательными сочетаниями	1695	67,7	38	77,6	44	18,6

*Примечания:* \* - значимые взаимодействия;  
 # - потенциально опасные взаимодействия,  
 † - крайне опасные взаимодействия

Наиболее частым сочетанием препаратов, включенных в список значимых, оказалось одновременное назначение аторвастатина и амлодипина. Последний входит в число наиболее распространенных антигипертензивных средств и относится к препаратам, обеспечение которыми осуществляется в рамках ГОБМП. В качестве исключительно важного обстоятельства следует подчеркнуть, что данное сочетание мы отнесли к числу потенциально опасных исходя из недавно полученных результатов [24]. Его частота составила 46,2%. Аналогичной оказалась частота одновременного назначения симвастатина и амлодипина из списка потенциально опасных (38,8%).

Среди антигипертензивных средств на втором месте по частоте нежелательных сочетаний со статинами оказался верапамил, на третьем – дилтиазем. Следует заметить, что сочетания с антигипертензивными препаратами составили более 70% от всех выявленных вариантов, связанных с повышенным риском нежелательных взаимодействий.

На втором месте по классам препаратов оказались сочетания статинов с антимикробными, противогрибковыми и противопаразитарными препаратами. Среди них следует отметить высокую частоту сочетаний применения аторвастатина с назначением метронидазола и кларитромицина, в последнем случае взаимодействия относятся к категории потенциально опасных.

Частота очень опасных сочетаний в исследовании оказалась относительно невысокой (10 случаев, 0,36%). По данным проанализированной медицинской документации нам не удалось выявить характерных побочных эффектов.

Более того, соответствующий анализ в ретроспективном исследовании всегда очень затруднен, поскольку их целенаправленная диагностика не проводится, и потенциальные побочные эффекты могут быть интерпретированы как сопутствующие заболевания или просто не выявлены.

В случаях, когда рекомендуется назначение сочетаний препаратов по клиническим показаниям с осторожностью и под контролем биохимических и других показателей, мы не обнаружили свидетельств наличия этого контроля в 72,5% случаев.

**Обсуждение**

Проблема взаимодействия лекарственных средств на различных уровнях – фармакокинетики и фармакодинамики – в современных условиях становится все более актуальной. Фармакотерапия наиболее распространенных хронических заболеваний является пожизненной или проводится длительными и повторными курсами, что обуславливает высокую вероятность одновременного назначения других лекарственных средств, взаимодействующих с препаратами длительного приема [18]. Для современного этапа развития отечественной медицины характерна полипрагмазия [1], что делает практически

неизбежным наличие нежелательных сочетаний препаратов.

Статины входят в число наиболее часто и длительно применяемых препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития [19]. Их метаболизм осуществляется несколькими ферментами, которые одновременно обеспечивают химические модификации других ЛС. В ряде исследовательских работ доказан конкурентный метаболизм статинов с препаратами других фармакологических групп [38]. На практике это может означать резкое повышение концентрации статинов в крови при их одновременном назначении с другими препаратами [7].

К сожалению, этот эффект является небезопасным. Осложнениями терапии статинами служат чаще всего поражения мышечной ткани, вплоть до рабдомиолиза [17].

С другой стороны, конкурентный метаболизм может обуславливать влияние терапии статинами на эффекты других препаратов. Наиболее известно повышение содержания сердечных гликозидов и стероидных гормонов в крови при одновременном их назначении со статинами, что может служить фактором риска развития их побочных эффектов [14].

В нашем исследовании было выявлено наличие нежелательных и опасных сочетаний у большинства больных, получавших терапию статинами (63,7%). Преобладающую роль в их структуре играли сочетания наиболее часто назначаемых препаратов – амлодипина и аторвастатина. Их совместное назначение может привести к развитию миопатий и рабдомиолиза [24]. Этот риск выявлен относительно недавно, что может быть одной из причин высокой частоты сочетания. В то же время, окончательное заключение о степени риска данного сочетания на уровне FDA еще не принято, что не позволяет относить его к наиболее опасным.

Однако достаточно частыми остаются и другие нежелательные комбинации медикаментов, включающие статины. В качестве препаратов второго класса выступают обычно антигипертензивные или антибиотики. И если назначение антибиотиков чаще осуществляется другим врачом, который может не иметь сведений о проводимой терапии статинами или не обратит внимания на этот факт, то антигиперхолестеринемические и антигипертензивные препараты назначает один и тот же специалист. Наличие таких сочетаний свидетельствует о недостаточной их осведомленности в вопросах взаимодействия лекарственных средств и внимания к данной проблеме со стороны врачей и со стороны руководства системы здравоохранения и требует пристального внимания к данной проблеме.

Исследования, проведенные в условиях различных систем здравоохранения и разные сроки, представляют широкий спектр частоты опасных и нежелательных сочетаний статинов. Весьма неблагоприятные показатели были выявлены в Российской Федерации, где частота сочетаний данного класса достигала 66,0%, в том числе более 20% - опасных [3]. Сходная ситуация выявлена в Китае, где частота одновременного

назначения препаратов, конкурирующих на уровне СYP3A, включая статины, достигала 20% [57].

С другой стороны, особенности подготовки и организации труда врачей в условиях развитых систем здравоохранения позволили существенно снизить частоту назначения необоснованных сочетаний препаратов, в том числе из группы статинов. Недавнее исследование, проведенное во Франции, представляет данные о не более чем однопроцентной частоте опасных сочетаний фармакотерапии статинами с другими препаратами [33]. Сходные результаты были выявлены по частоте нежелательных сочетаний в других странах Европы и США [7,55].

#### **Заключение**

Нами была определена довольно высокая частота назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами, обладающими конкурентным метаболизмом на уровне СYP3A, OATP1B1 и P-гликопротеина в абсолютном выражении и сравнении с данными исследований, проведенных в развитых странах.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости осуществления мероприятий по коррекции подходов врачей к назначению гиполипидемической терапии, проведению семинаров по рациональному и безопасному применению статинов, а также совершенствованию системы подготовки и обучения медицинских кадров в области клинической фармакологии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Все авторы участвовали в сборе и обработке информации.*

*Данное исследование не имело внешнего финансирования.*

*Ни один из блоков данной статьи не публиковался ранее и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

#### **Литература:**

1. Козлов С.Е., Кирищина И.А., Габдрафикова Ю.С., Солонина А.В. Рациональные комбинации лекарственных препаратов при лечении сосудистой патологии в гериатрии // Клиническая медицина. 2015. №1. С.54-59.
2. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 12. – С. 18–21
3. Хохлов А.А., Сычев Д.А., Сироткина А.М. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы // Universum: Медицина и фармакология: электр. научный журнал. 2016. №1-2 (24). <http://7universum.ru/med/article/item/2950>.
4. Alreja G., Inayatullah S., Goel S., Braden G. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin // J Cardiovasc Dis Res. 2012 Oct; 3(4):319-22.
5. Amsden G.W., Kuye O., Wei G.C. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers // J Clin Pharmacol. 2002 Apr;42(4):444-9.



6. Bayés M., Rabasseda X., Prous J.R. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005 Jun; 27(5):331-72.
7. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Nov;11(6):933-946.
8. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update // *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Jan;17(1):25-37.
9. Boyd R.A., Stern R.H., Stewart B.H., Wu X., Reyner E.L., Zegarac E.A., Randinitis E.J., Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jan; 40(1):91-98.
10. Campbell G., Jayakumar U., McCracken S., Bene J. A cautionary tale: delayed onset rhabdomyolysis due to erythromycin/simvastatin interaction. *Age Ageing.* 2007 Sep;36(5):597.
11. Chang J.H., Ly J., Plise E., Zhang X., Messick K., Wright M., Cheong J. Differential effects of Rifampin and Ketoconazole on the blood and liver concentration of atorvastatin in wild-type and Cyp3a and Oatp1a/b knockout mice // *Drug Metab Dispos.* 2014. Jun;42(6):1067-73.
12. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., Warwick M.J., Raza A., Schneck D.W. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):94-9.
13. Duan P., Zhao P., Zhang L. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Pitavastatin and Atorvastatin to Predict Drug-Drug Interactions (DDIs). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017 Aug;42(4): 689-705.
14. Edwards J.E., Eliot L., Parkinson A., Karan S., MacConell L. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects // *Adv Ther.* 2017 Sep;34(9):2120-2138.
15. Fernandes V., Santos M.J., Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr.* 2016 May;63(5):239-49.
16. Franz C.C., Bruggisser M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole // *Praxis (Bern 1994).* 2011 Mar 2;100(5):273-84.
17. Guemara R., Lazarou I., Guerne I.A. Drug-induced myopathies // *Rev Med Suisse.* 2017 Mai 10;13(562):1013-1017.
18. Harolds J.A. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIV: Coronary Artery Disease Secondary Prevention Medications // *Clin Nucl Med.* 2018 May;43(5): 331-332.
19. Heller D.J., Coxson P.G., Penko J. et al. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke // *Circulation.* 2017 Sep 19;136(12):1087-1098.
20. Hirota T., Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(9):1435-47.
21. Kaleem Z., Khan J.A., Mushtaq Z., Altaf S., Javed I. Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. *Pak J Pharm Sci.* 2018 May;31(3):801-806.
22. Kanathur N., Mathai M.G., Byrd R.P. Jr., Fields C.L., Roy T.M. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med.* 2001 Sep;94(9):339-41.
23. Kasichayanula S., Chang M., Liu X., Shyu W.C., Griffen S.C., LaCreta F.P., Boulton D.W. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin // *Adv Ther.* 2012 Feb; 29(2):163-77.
24. Khan S., Khan I., Novak M., Regmi A., Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis // *Cureus.* 2018 Jan 3;10(1):e2020.
25. Lee A.J., Maddix D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin // *Ann Pharmacother.* 2001 Jan;35(1):26-31.
26. Levy R.H., Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly // *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:235-51.
27. Lewin J.J. 3<sup>rd</sup>, Nappi J.M., Taylor M.H. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem // *Ann Pharmacother.* 2002 Oct;36(10): 1546-1549.
28. Li D.Q., Kim R., McArthur E. et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4 // *CMAJ.* 2015 Feb 17;187(3):174-80.
29. Li D.Q., Kim R.B., McArthur E. et al. Statin Safety in Chinese: A Population-Based Study of Older Adults. // *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0150990.
30. Martínez-Jiménez C., Cruz-Angeles J., Videa M., Martínez L.M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia // *Molecules.* 2018 Aug 28;23(9).
31. Methaneethorn J., Chamnansua M., Kaewdang N., Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:5711-4.
32. Molden E., Skovlund E., Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors // *Drug Saf.* 2008;31(7):587-96.
33. Morival C., Westerlync R., Bouzillé G., Cuggia M., Le Corre P. Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining // *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;74(4):525-534.
34. Oztas M., Ugurlu S., Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis // *Rheumatol Int.* 2017 Jul; 37(7):1217-1219.
35. Patel C.G., Li L., Girgis S., Kornhauser D.M., Frevert E.U., Boulton D.W. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole // *Clin Pharmacol.* 2011;3:13-25.
36. Pedersen J.K., Lydolph M.C., Somnier F., Junker P. Myopathy in a patient during simvastatin and fluconazole treatment // *Ugeskr Laeger.* 2016 Sep 26;178(39).
37. Prom R., Umscheid C.A., Kasbekar N., Spinler S.A. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert

on appropriate prescribing // *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Nov 1;70(21):1878-1879.

38. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects // *Acta Cardiol Sin*. 2016. Nov; 32(6) :631-639.

39. Roten L., Schoenenberger R.A., Krähenbühl S., Schlienger R.G. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone // *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):978-81.

40. Sakamoto K., Osaki M., Hozumi A., Goto H., Fukushima T., Baba H., Shindo H. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes // *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Apr 27;12(1):82.

41. Scarfia R.V., Clementi A., Granata A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to interaction between simvastatin and cyclosporine // *Ren Fail*. 2013 Aug;35(7):1056-7.

42. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations // *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Mar;14(3):215-224.

43. Shaik A.N., Bohnert T., Williams D.A., Gan L.L., LeDuc B.W. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins // *J Pharm Sci*. 2016 Jun;105(6):1976-1986.

44. Shin J., Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin // *Pharmacotherapy*. 2011 Oct;31(10):942-50.

45. Siedlik P.H., Olson S.C., Yang B.B., Stern R.H. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations // *J Clin Pharmacol*. 1999 May; 39(5) : 501-4.

46. Sirtori C.R. The pharmacology of statins // *Pharmacol Res*. 2014 Oct;88:3-11.

47. Son H., Lee D., Lim L.A., Jang S.B., Roh H., Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine // *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29(2):120-8.

48. Srinivas N.R. Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/ cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil // *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;64(11):1135-6.

49. Stopfer P., Giessmann T., Hohl K., Sharma A., Ishiguro N., Taub M.E., Zimdahl-Gelling H., Gansser D., Wein M., Ebner T., Müller F. Pharmacokinetic Evaluation of a Drug Transporter Cocktail Consisting of Digoxin, Furosemide, Metformin, and Rosuvastatin // *Clin Pharmacol Ther*. 2016. Sep; 100(3):259-67.

50. Strandell J., Bate A., Hägg S., Edwards I.R. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction // *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Sep;68(3):427-34.

51. Tomillero A., Moral M.A. Gateways to clinical trials // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010 Jul-Aug;32(6):437-61.

52. Ucar M., Neuvonen M., Luurila H., Dahlqvist R., Neuvonen P.J., Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and

simvastatin acid // *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;59(12):879-82.

53. Uchida M., Tajima Y., Kakuni M., Kageyama Y., Okada T., Sakurada E., Tateno C., Hayashi R. Organic Anion-Transporting Polypeptide (OATP)-Mediated Drug-Drug Interaction Study between Rosuvastatin and Cyclosporine A in Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jan; 46(1):11-19

54. Wilke R.A., Fanciullo J. Point-Counterpoint: SLCO1B1 Genotyping for Statins // *S D Med*. 2017 Mar;70(3):102-104.

55. Wooten J.M. A Brief Drug Class Review: Considerations for Statin Use, Toxicity, and Drug Interactions // *South Med J*. 2018 Jan;111(1):39-44.

56. Yamazaki S. Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters. *J Clin Pharmacol*. 2018 May 3.

57. Yan M.M., Wu S.S., Ying Y.Q., Lu N., Zhong M.K. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China // *SAGE Open Med*. 2018 Oct 11;6:2050312118798278.

58. Yan Y.L., Qiu B., Hu L.J. et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. 2013. Dec; 69(12): 2001-9.

59. Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics // *BMC Genomics*. 2014. Apr 29; 15 :319.

#### References:

1. Kozlov S.E., Kirishhina I.A., Gabdrifikova Ju.S., Solonina A.V. Ratsional'nye kombinatsii lekarstvennykh preparatov pri lechenii sosudistoi patologii v geriatrii [Rational combinations of drugs in the treatment of vascular pathology in geriatrics]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2015. №1. pp.54-59. [in Russian]

2. Sychev D.A., Otdelenov V.A. Mezhlekarstvennye vzaimodeistviya v praktike internista: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Drug-drug interactions in the practice of internist: the view of clinical pharmacologist]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Directory of outpatient physician]. 2014; 12: pp. 18-21. [in Russian]

3. Hohlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M. Aspekty bezopasnogo primeneniya statinov: mezhlekarstvennoe vzaimodeistvie, farmakogeneticheskie voprosy [Aspects of safe use of statins: drug-drug interaction, pharmacogenetic issues]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektr. nauchnyi zhurnal* [Medicine and pharmacology: electronic scientific journal.] 2016. №1-2 (24). <http://7universum.ru/med/article/item/2950>. [in Russian]

4. Alreja G., Inayatullah S., Goel S., Braden G. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012 Oct;3(4):319-22.

5. Amsden G.W., Kuye O., Wei G.C.. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Apr; 42(4):444-9.

6. Bayés M., Rabasseda X., Prous J.R. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 Jun;27(5):331-72.
7. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Nov;11(6):933-946.
8. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2018. Jan; 17(1):25-37.
9. Boyd R.A., Stern R.H., Stewart B.H., Wu X., Reyner E.L., Zegarac E.A., Randinitis E.J., Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jan; 40(1):91-98.
10. Campbell G., Jayakumar U., McCracken S., Bene J. A cautionary tale: delayed onset rhabdomyolysis due to erythromycin/simvastatin interaction. *Age Ageing*. 2007 Sep;36(5):597.
11. Chang J.H., Ly J., Plise E., Zhang X., Messick K., Wright M., Cheong J. Differential effects of Rifampin and Ketoconazole on the blood and liver concentration of atorvastatin in wild-type and Cyp3a and Oatp1a/b knockout mice. *Drug Metab Dispos*. 2014 Jun;42(6):1067-73.
12. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., Warwick M.J., Raza A., Schneck D.W. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jan;55(1):94-9.
13. Duan P., Zhao P., Zhang L. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Pitavastatin and Atorvastatin to Predict Drug-Drug Interactions (DDIs). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017 Aug;42(4): 689-705.
14. Edwards J.E., Eliot L., Parkinson A., Karan S., MacConell L. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects. *Adv Ther*. 2017 Sep;34(9):2120-2138.
15. Fernandes V., Santos M.J., Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr*. 2016 May;63(5):239-49.
16. Franz C.C., Bruggisser M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole. *Praxis (Bern 1994)*. 2011 Mar 2;100(5):273-84.
17. Guemara R., Lazarou I., Guerne I.A. Drug-induced myopathies. *Rev Med Suisse*. 2017 Mai 10;13(562):1013-1017.
18. Harolds J.A. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIV: Coronary Artery Disease Secondary Prevention Medications. *Clin Nucl Med*. 2018 May;43(5): 331-332.
19. Heller D.J., Coxson P.G., Penko J. et al. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation*. 2017 Sep 19;136(12):1087-1098.
20. Hirota T., Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(9):1435-47.
21. Kaleem Z., Khan J.A., Mushtaq Z., Altaf S., Javed I. Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. *Pak J Pharm Sci*. 2018 May;31(3):801-806.
22. Kanathur N., Mathai M.G., Byrd R.P. Jr, Fields C.L., Roy T.M. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med*. 2001 Sep;94(9):339-41.
23. Kasichayanula S., Chang M., Liu X., Shyu W.C., Griffen S.C., LaCreta F.P., Boulton D.W. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther*. 2012 Feb;29(2):163-77.
24. Khan S., Khan I., Novak M., Regmi A., Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis. *Cureus*. 2018 Jan 3;10(1):e2020.
25. Lee A.J., Maddix D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 2001. Jan; 35(1): 26-31.
26. Levy R.H., Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:235-51.
27. Lewin J.J. 3rd, Nappi J.M., Taylor M.H. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2002. Oct;36(10): 1546-1549.
28. Li D.Q., Kim R., McArthur E. et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ*. 2015 Feb 17;187(3):174-80.
29. Li D.Q., Kim R.B., McArthur E. et al. Statin Safety in Chinese: A Population-Based Study of Older Adults. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150990.
30. Martínez-Jiménez C., Cruz-Angeles J., Videa M., Martínez L.M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Molecules*. 2018 Aug 28;23(9).
31. Methaneethorn J., Chamnansua M., Kaewdang N., Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:5711-4.
32. Molden E., Skovlund E., Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf*. 2008;31(7):587-96.
33. Morival C., Westerlync R., Bouzillé G., Cuggia M., Le Corre P. Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Apr;74(4):525-534.
34. Oztas M., Ugurlu S., Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2017 Jul;37(7):1217-1219.
35. Patel C.G., Li L., Girgis S., Kornhauser D.M., Frevert E.U., Boulton D.W. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol*. 2011;3:13-25.
36. Pedersen J.K., Lydolph M.C., Somnier F., Junker P. Myopathy in a patient during simvastatin and fluconazole treatment. *Ugeskr Laeger*. 2016 Sep 26;178(39).
37. Prom R., Umscheid C.A., Kasbekar N., Spinler S.A. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert

on appropriate prescribing. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Nov 1;70(21):1878-1879.

38. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016. Nov;32(6): 631-639.

39. Roten L., Schoenenberger R.A., Krähenbühl S., Schlienger R.G. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother.* 2004 Jun;38(6):978-81.

40. Sakamoto K., Osaki M., Hozumi A., Goto H., Fukushima T., Baba H., Shindo H. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Apr 27;12(1):82.

41. Scarfia R.V., Clementi A., Granata A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to interaction between simvastatin and cyclosporine. *Ren Fail.* 2013. Aug;35(7):1056-7.

42. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Mar;14(3):215-224.

43. Shaik A.N., Bohnert T., Williams D.A., Gan L.L., LeDuc B.W. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins. *J Pharm Sci.* 2016 Jun;105(6):1976-1986.

44. Shin J., Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. *Pharmacotherapy.* 2011 Oct;31(10):942-50.

45. Siedlik P.H., Olson S.C., Yang B.B., Stern R.H. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol.* 1999 May;39(5):501-4.

46. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014 Oct;88:3-11.

47. Son H., Lee D., Lim L.A., Jang S.B., Roh H., Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(2):120-8.

48. Srinivas N.R. Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/ cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;64(11):1135-6.

49. Stopfer P., Giessmann T., Hohl K., Sharma A., Ishiguro N., Taub M.E., Zimdahl-Gelling H., Gansser D., Wein M., Ebner T., Müller F. Pharmacokinetic Evaluation of a Drug Transporter Cocktail Consisting of Digoxin, Furosemide, Metformin, and Rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Sep;100(3):259-67.

50. Strandell J., Bate A., Hägg S., Edwards I.R. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;68(3):427-34.

51. Tomillero A., Moral M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2010 Jul-Aug;32(6):437-61.

52. Ucar M., Neuvonen M., Luurila H., Dahlqvist R., Neuvonen P.J., Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;59(12):879-82.

53. Uchida M., Tajima Y., Kakuni M., Kageyama Y., Okada T., Sakurada E., Tateno C., Hayashi R. Organic Anion-Transporting Polypeptide (OATP)-Mediated Drug-Drug Interaction Study between Rosuvastatin and Cyclosporine A in Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos.* 2018 Jan;46(1):11-19.

54. Wilke R.A., Fanciullo J. Point-Counterpoint: SLCO1B1 Genotyping for Statins. *S D Med.* 2017 Mar;70(3):102-104.

55. Wooten J.M. A Brief Drug Class Review: Considerations for Statin Use, Toxicity, and Drug Interactions. *South Med J.* 2018 Jan;111(1):39-44.

56. Yamazaki S. Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters. *J Clin Pharmacol.* 2018 May 3.

57. Yan M.M., Wu S.S., Ying Y.Q., Lu N., Zhong M.K. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. *SAGE Open Med.* 2018. Oct 11;6:2050312118798278.

58. Yan Y.L., Qiu B., Hu L.J. et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Dec;69(12):2001-9.

59. Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics. *BMC Genomics.* 2014 Apr 29;15:319.

#### Контактная информация:

**Махатова Асем Рамазановна** – PhD докторант по специальности «Медицина» кафедры фармакологии имени д.м.н., профессора М.Н. Мусина, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 071400, Республика Казахстан, г Семей, ул. Узбекская 40 Г, кв. 241.

**E-mail:** asem\_ram@mail.ru

**Телефон:** 87779860309