



Koristi zdravljenja s statini odtehtajo njihove stranske učinke

The benefits of statin therapy outweigh their side effects

Tadeja Sotler,¹ Miran Šebeštjen^{1,2}

Izvleček

Zdravila iz skupine statinov so v zadnjih več kot 20 letih ena najpogosteje predpisovanih zdravil. Poleg znižanja koncentracije holesterola LDL namreč zelo pomembno znižajo srčnožilno obolevnost in umrljivost. Statini kompetitivno zavirajo aktivno mesto reduktaze HMG-CoA prvega in ključnega hitrost omejujočega encima v mevalonatni poti. Ta mehanizem je poleg zmanjšanja vrednosti holesterola LDL najverjetneje odgovoren tudi za večino stranskih učinkov, čeprav za to ni zanesljivih dokazov. Najpogostejši stranski učinki, ki so tudi vzrok za prekinitev zdravljenja, so povezani z mišičnimi bolečinami, čeprav natančne razširjenosti ne poznamo, saj ni enotne definicije teh stranskih učinkov. Drugi stranski učinki so še novo nastala sladkorna bolezen tipa 2, hepatotoksičnost, hemoragična možganska kap in nevrološke motnje. Vsem tem stranskim učinkom navkljub je korist zdravljenja s statini mnogo večja od navedenih stranskih učinkov. Kljub novim terapijam za znižanje holesterola LDL in zato zmanjšani srčnožilni umrljivosti bo terapija s statini še naslednjih nekaj let ostala prva izbira tako pri primarni kot tudi sekundarni preventivi, saj še ni dovolj podatkov o dolgoročni učinkovitosti in predvsem varnosti novih zdravil. Nikakor pa ne smemo zanemariti niti ekonomskega vidika, saj je stroškovna učinkovitost statinov v primerjavi z novimi zdravili zaenkrat še mnogo večja.

Abstract

Statins have been among the most commonly prescribed drugs in more than twenty years. By reducing LDL cholesterol, drugs from this group significantly reduce cardiovascular morbidity and mortality. Statins competitively inhibit the active site of the first and critical rate-limiting enzyme in the mevalonate pathway, HMG-CoA reductase. In addition to the effects on lowering LDL cholesterol, their mechanism of action is also responsible for most of the side effects. However, we do not have reliable data for that statement. The most common side effects, which are also the reason for discontinuing statin treatment, are related to muscle pain. The exact extent of the muscle adverse effects is not known, as we do not have a uniform definition of these side effects. Other side effects include newly onset of type 2 diabetes, hepatotoxicity,

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Miran Šebeštjen, e: miran.sebestjen@kclj.si

Ključne besede: statini; holesterol; srčnožilni dogodki; stranski učinki; toksičnost

Key words: statins; cholesterol; cardiovascular events; adverse effects; toxicity

Prispelo / Received: 13. 1. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 18. 1. 2022

Citirajte kot/Cite as: Sotler T, Šebeštjen M. Koristi zdravljenja s statini odtehtajo njihove stranske učinke. Zdrav Vestn. 2022;91(7–8):319–31. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3217>



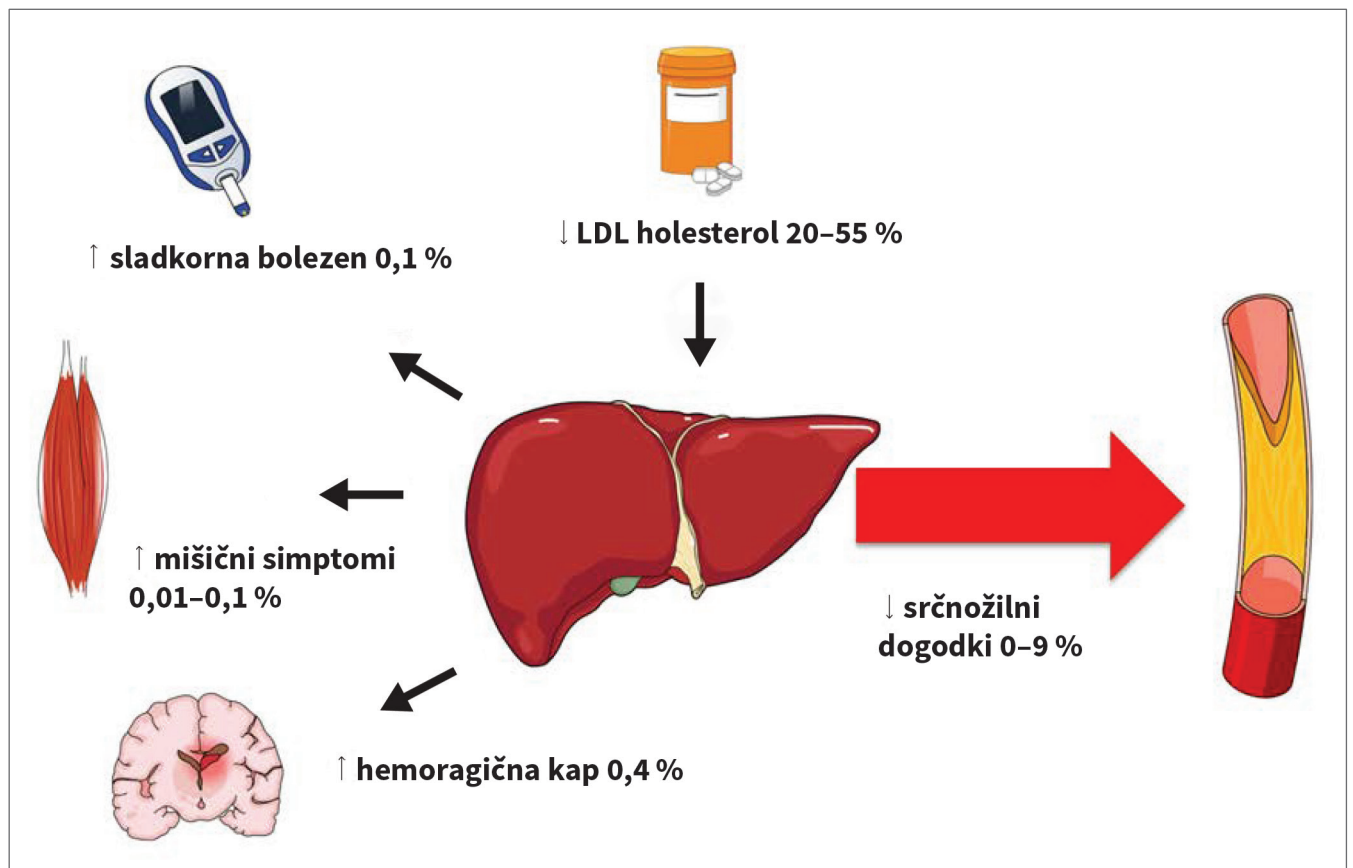
Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

haemorrhagic stroke, and neurological disorders. Despite all these side effects, the benefits of statin treatment far outweigh these side effects. Despite new therapies to lower LDL cholesterol and thus reduce cardiovascular mortality, statin therapy will remain the first choice in both primary and secondary prevention for the next few years. The main drawback of the new therapies is that we do not have enough data on their long-term efficacy and safety. In any case, we should not neglect the economic aspect either, as the cost-effectiveness of statins is much higher compared to new drugs.

1 Uvod

Statini so eno najpogosteje predpisanih zdravil, ki predvsem z zniževanjem holesterola LDL zmanjšujejo srčnožilno obolevnost in umrljivost tako v sklopu primarne kot sekundarne preventive (1). Randomizirane dvojno slepe raziskave so pokazale, da znižanje holesterola LDL za vsak 1 mmol/L zmanjša relativno tveganje za pomembne srčnožilne dogodke za 22 % (2). Kljub zelo razširjeni uporabi statinov za zniževanje holesterola LDL in s tem tudi za srčnožilno obolevnost in umrljivost sta zelo velik problem prenehanje jemanja in nesodelovanje. Največkrat je to posledica s statini povzročenih mišičnih simptomov. Drugi, bistveno redkejši vzroki so pojav sladkorne bolezni, nevrološki in

nevrokognitivni učinki, hepato- in nefrotoksičnost (3). Bolnikov odnos do zdravila pa je odvisen predvsem od njegovih izkušenj in prepričanj. Negativna prepričanja o zdravilu so celo večji vzrok za nesodelovanje kot drugi dejavniki, kot je na primer cena zdravila. Študija, v kateri so preučevali mnenja uporabnikov statinov na družabnih omrežjih, je pokazala, da so bolniki najpogosteje zaskrbljeni zaradi nezaupanja proizvajalcem zdravil in zaradi škodljivosti statinov oziroma mnenja, da ti povzročajo več škode kot koristi (4). Namen tega preglednega članka je opisati tako pozitivne kot tudi negativne plati zdravljenja s statini in možne mehanizme njihovega delovanja (Slika 1, Tabela 1).



Slika 1: Shematski prikaz pozitivnih in stranskih učinkov statinov. Prikazane številke predstavljajo absolutne vrednosti.

Tabela 1: Pozitivni in neželeni učinki statinov.

Pozitivni učinki	Neželeni učinki
<p>S statini povzročeni učinki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmanjšanje srčnožilne obolenosti in umrljivosti, • izboljšanje endotelne disfunkcije, • stabilizacija aterosklerotičnih plakov, • protivnetni učinki, • imunomodulacijski učinki, • antitrombotični učinki, • zmanjšanje tveganja za demenco, • ugodni učinki na presnovo kosti. 	<p>S statini povzročeni mišični simptomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mialgija, • toksična statinska mioopatija, • imunsko posredovana mioopatija, • rabdomioliza. <p>Sladkorna bolezen tipa 2.</p> <p>Nevrološki in nevrokognitivni učinki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoragična možganska kap, • kognitivni upad, • periferna nevropatija, • depresija, • zmedenost in izguba spomina, • agresivnost, • osebnostne spremembe. <p>Hepatotoksičnost.</p> <p>Nefrotoksičnost.</p>

2 Smernice zdravljenja

V zadnjih smernicah ESC/EAS za obvladovanje dislipidemij iz leta 2019 je bila ena pomembnejših novosti sprememba v terapevtskih ciljih. Tarčne vrednosti znižanja holesterola LDL, ki je še vedno glavni cilj obvladovanja dislipidemij, so še nižje, razen pri bolnikih z nizkim srčnožilnim tveganjem. Priporočeno znižanje vrednosti holesterola LDL v skupini z visokim srčnožilnim tveganjem je več kot 50 % oziroma pod 1,4 mmol/L, v skupini z visokim tveganjem več kot 50 % oziroma pod 1,8 mmol/L in v skupini z zmernim tveganjem pod 2,6 mmol/L. Nižje tarčne vrednosti holesterola LDL zato pomenijo tudi večjo intenzivnost zdravljenja. Smernice navajajo, da zdravljenje s statini omogoča znižanje vrednosti holesterola LDL do 50 % in se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje holesterola. Znižanje vrednosti holesterola LDL z uporabo statinov za 1 mmol/L je povezano z 22-odstotnim zmanjšanjem incidence pomembnih srčno-žilnih dogodkov, s 23-odstotnim zmanjšanjem koronarnih dogodkov, s 17-odstotnim zmanjšanjem koronarne smrti, s 17-odstotnim zmanjšanjem pojavnosti kapi in z 10-odstotnim zmanjšanjem umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Koristni učinki pa so najizrazitejši v prvem letu zdravljenja. Izbira statina je odvisna od srčnožilnega tveganja in ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku, vedno pa je potrebno upoštevati tudi odgovor na zdravljenje, pridružene bolezni in uporabo drugih zdravil. Smernice navajajo strategijo za zaporedno uvajanje zdravil, in sicer najprej visoko intenzivno zdravljenje s statini, nato z ezetimibom in končno z

inhibitorjem PCSK9, omenjajo pa tudi možnost neposrednega dodajanja inhibitorja PCSK9 k statinom. Če ob najvišjem odmerku statina, ki ga bolnik še prenaša, ne dosežemo tarčnih vrednosti holesterola LDL, je priporočljiva kombinacija z ezetimibom. V sekundarni preventivi pri bolnikih z zelo visokim srčnožilnim tveganjem, ki ne dosegajo ciljnih vrednosti holesterola LDL ob najvišjih odmerkih statina in ezetimiba, svetujejo kombinacijo z inhibitorjem PCSK9. Statini so v smernicah priporočeni tudi kot prvo zdravilo izbire za zmanjševanje srčnožilnega tveganja pri bolnikih s hipertrigliceridemijo, niso pa učinkoviti v nekaterih specifičnih skupinah bolnikov, kot so bolniki s srčnim popuščanjem in pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo (5).

V analizo 19 raziskav, izvedenih za potrebe Ameriške agencije za hrano in zdravila (FDA), je bilo vključenih 71.344 bolnikov, zdravljenih z različnimi statini v primarni in sekundarni preventivi v obdobju od 6 mesecev do 6 let. Ugotovili so, da je bilo za preprečitev kakršnega koli srčnožilnega dogodka potrebno zdraviti 72 bolnikov v razponu od 8 do 286. Za preprečitev enega srčnega infarkta je bilo potrebno zdraviti 123 bolnikov v razponu od 45 do 263. Za preprečitev ene možganske kapi pa je ena od raziskav navajala celo, da je bilo potrebno zdraviti le 11 bolnikov za preprečitev enega dogodka. Vendar pa je bilo ob izključitvi te raziskave potrebno za preprečitev enega tovrstnega dogodka zdraviti 263 bolnikov v razponu od 92 do 625 bolnikov. V vseh teh raziskavah se je izkazalo, da se je sladkorna bolezen pojavila pri vsakem 99. preiskovanecu (6).

3 Mehanizem delovanja statinov

Najpomembnejši učinki statinov so znižanje holesterola LDL in s tem zmanjšanje srčnožilne obolenosti in umrljivosti. Statini kompetitivno zavirajo aktivno mesto prvega in ključnega hitrost omejujočega encima v mevalonatni poti, tj. reduktazo HMG-CoA. Inhibiranje tega mesta prepreči dostop substratu, zato se zavre pretvorba HMG-CoA v mevalonsko kislino. V jetrih se zmanjša sinteza holesterola, kar vodi v povečano nastajanje mikrosomalne reduktaze HMG-CoA in povečane ekspresije receptorjev LDL na površini celice. To vodi v povečano odstranjevanje LDL iz krvnega obtoka in s tem v znižanje ravni LDL v obtoku za 20–55 %. Poleg znižanja ravni LDL in zmanjšanja srčnožilne obolenosti in umrljivosti naj bi imeli statini tudi dodatne, z lipidi nepovezane pleiotropne učinke. Ti vključujejo izboljšanje endotelne funkcije, stabiliziranje aterosklerotičnih plakov, protivnetne, imunomodulacijske in antitrombotične učinke, učinke na presnovo kosti in zmanjšano tveganje za demenco. V analizi nekaterih raziskav so ugotovili, da statini znižajo tveganje za srčnožilne dogodke v večji meri kot samo na račun znižanja ravni holesterola LDL in povečajo preživetje tudi pri bolnikih s srčnim infarktom, ki imajo normalne vrednosti holesterola (7). Obstajajo torej od lipidov odvisni in od lipidov neodvisni mehanizmi, ki prispevajo h kliničnim koristnim učinkom statinov. Inhibiranje reduktaze HMG-CoA zmanjša nastajanje tudi nesterolnih derivatov mevalonata. Najpomembnejša nesterolna derivata mevalonata sta farnezil in geranilgeranil pirofosfata, ki igrata ključno vlogo v prenilaciji proteinov in pri inhibiciji sinteze izoprenoidnih intermediatov v mevalonatni poti (8). Posttranslacijska prenilacija proteinov, ki spremeni proteine v bolj hidrofobne molekule, je pomembna za celično signaliziranje, diferenciacijo, uravnavanje rasti in membranski prenos. Nesterolni derivati mevalonata naj bi bili med drugim odgovorni za učinek statinov na nekatere ključne reakcije v kaskadi koagulacije in fibrinolize (9).

Aktivna sestavina statinov je modificiran del 3,5-dihidroksiglutarčne kisline, ki je strukturno podobna endogenemu substratu, HMG-CoA in intermediatu prehodne faze mevaldil CoA. Substituenti na obroču določajo topnost in farmakološke lastnosti statina (10,11). Atorvastatin, lovastatin, simvastatin in fluvastatin so lipofilni in se metabolizirajo preko citokromskega sistema P-450. Pravastatin in pitavastatin sta hidrofilna in zaradi te lastnosti podvržena minimalnemu metabolizmu v jetrih. Rosuvastatin pa je po teh lastnostih nekje v sredini (12).

4 Toksičnost statinov

Najpogostejši toksični učinki statinov so povezani z mišični simptomi (*angl.* statin-associated muscle symptoms, SAMS) (13,14). Natančne pogostosti teh stranskih učinkov ne poznamo. Glede na rezultate presečnih raziskav pa se mišični simptomi pojavijo pri 10–15 % bolnikov (15–18), nekateri klinični registri pa opisujejo celo 30-odstotno pojavnost mišičnih simptomov (14,16). V randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah je incidenca teh simptomov pri od 1,5–5 % oseb, a je zanesljivo podcenjena, saj so iz teh raziskav izključili bolnike z anamnezo statinske intolerance pred randomizacijo ali med uvajalno dobo (14,15,19,20). Težko pa je ugotavljati tudi natančno incidenco, saj ne obstaja enotna definicija za mišične simptome. Drugi stranski učinki zdravljenja s statini vključujejo pojav sladkorne bolezni tipa 2, nevrološke in kognitivne učinke, hepatotoksičnost, poslabšanje ledvične funkcije in druge redkejšje stranske učinke (21).

Toksičnost statinov naj bi bila posledica zaviranja encima reduktaze HMG-CoA, neposrednih celičnih in subceličnih učinkov ali kombinacije obojega (22). Drugi možni vzroki vključujejo genetske dejavnike, interakcije z drugimi zdravili, koncentracijo vitamina D in druge presnovne ali imunske učinke (15). Ne glede na mehanizem je končni rezultat sprememba v biološki razpoložljivosti in aktivnosti zdravila (23). Glavni predispozicijski dejavniki naj bi bili starost zaradi verjetne prisotnosti več drugih bolezni (ledvična ali jetrna disfunkcija), pridružena uporaba drugih zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje statinov, znižana telesna teža ter kognitivna prizadetost (17). Edini stranski učinki, ki so bili jasno dokazani v randomiziranih dvojno slepih raziskavah, so bili poleg hemoragične možganske kapi še mišični simptomi in pojav sladkorne bolezni tipa 2. Vendar pa je absolutno tveganje ob pojavu teh stranskih učinkov v primerjavi z absolutno dobrotitjo zdravljenja s statini majhno (Tabela 2).

5 S statini povezani mišični simptomi

Mišični simptomi so po definiciji bolečina v mišicah, napetost ali mišična slabost skupaj s porastom koncentracije kreatinin kinaze (CK) na vsaj 10-kratno vrednost zgornje meje normalnih vrednosti (24). Najhujša oblika mišične prizadetosti je rhabdomioliza, ki lahko vodi tudi v akutno ledvično odpoved ali poslabšanje kronične ledvične odpovedi predvsem zaradi povečane koncentracije mioglobina v krvi (25).

Tabela 2: Pregled najpomembnejših raziskav o vplivu statinov na srčnožilne dogodke in o najbolj pogostih stranskih učinkih.

Raziskava (referenca)	Preiskovanci (starost)	Intervencija	Vpliv na SŽD (razmerje obovet (95% CI))	Mišični simptomi (% bolnikov)	Sladkorna bolezen	Nevrološki stranski učinki
SEARCH (25)	12.064 bolnikov po prebolelem MI (18–80 let)	Simvastatin 80 mg/dan proti simvastatin 20 mg/dan	Koronarni dogodki (0,94 (0,88–1,01)) možganska kap (0,85 (0,60–1,21))	miopatija 53 (1 %) proti 2 (0,03 %)	ni proučevano	hemoragična možganska kap (razmerje obovet (0,91CI (0,77–1,09))
HPS (26)	20.536 bolnikov s KB, PAB ali sladkorno boleznijo (40–80 let)	Simvastatin 40 mg/ dan proti placebo	Koronarni dogodki (0,73 (0,76– 0,97)) možganska kap (0,75 (0,66–0,85))	mialgija 32,9 % proti 33,2 %	ni proučevano	hemoragična možganska kap 51 (0,5%) proti 53 (0,5%)
JUPITER (33)	17.802 zdravih preiskovancev	Rosuvastatin 20 mg/dan proti placebo	MI (0,46 (0,30–0,70)) možganska kap (0,52 (0,34–0,97)) skupna umrljivost (0,80 (0,67–0,97))	mišična oslabelost ali bolečine 1421 (16 %) proti 1375 (15,4 %)	na novo odkrita 270 (3%) proti 216 (2,4%)	ni proučevano
SPARCL (56)	4.731 bolnikov po možganski kapi ali TIA	Atorvastatin 80 mg/dan proti placebo	Možganska kap (0,97 (0,66–0,95)) pomemben koronarni dogodek 81 (3,4 %) proti 120 (5,1 %)	mialgija 129 (5,5 %) proti 141 (6,0 %) miopatija 0,3 % v obeh skupinah	ni proučevano	hemoragična možganska kap 55 (2,3%) proti 33 (1,4%)
PROSPER (57,58,59)	5.804 bolnikov z anamnezo SŽB ali dejavniki tveganja (70–82 let)	Pravastatin 40 mg/dan proti placebo	smrt zaradi KB in MI (0,81 (0,96–0,94)) možganska kap (0,96 (0,79–1,16))	mialgija 36 (1,2 %) proti 32 (1,1 %)	ni proučevano	ni razlik med skupinama

Legenda: CI – interval zaupanja; HPS – Heart Protection Study; JUPITER – Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial; KB – koronarna bolezen; MI – miokardni infarkt; PAB – periferna arterijska bolezen; PROSPER – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; SEARCH – Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine; SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; SŽB – srčno-žilna bolezen; TIA – tranzitorna ishemična ataka.

Pri bolnikih brez pridruženih bolezni so miopatije redke, čeprav je relativno tveganje za pojav mišičnih bolečin veliko (25). Vendarle pa je absolutno tveganje zelo majhno, saj se pojavlja pri 1 bolniku na 10.000 bolnikov, zdravljenih eno leto, medtem ko je pojavnost rabdomiolize pri 2–3 bolnikih na 100.000 bolnikov, zdravljenih 1 leto (26). S kliničnega stališča lahko mišične simptome razdelimo v štiri skupine: rabdomioliza z visoko koncentracijo CK (> 100-kratna vrednost zgornje meje normale (ULN)), mioglobinurijo in prizadetostjo ledvic; mialgija ali blago povišanje CK (< 5-kratna ULN); samoomejujoča toksična statinska miopatija (vrednost CK med 10 in 100 ULN); miozitis ali imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija z reduktaznimi protitelesi HMG-CoA

in vrednostjo CK med 10- in 100-kratno ULN (27).

Ne glede na definicijo se mišični simptomi običajno kažejo kot simetrična prizadetost velikih proksimalnih mišic predvsem spodnjih udov. Simptomi se pojavijo v mirovanju ali kmalu po telesni dejavnosti in se običajno pojavijo znotraj 1 meseca po začetku zdravljenja ali po povišanju odmerka (15,22). Fenotipsko je bilo predlaganih 7 progresivno slabših, s statini povezanih mitotoksičnih fenotipov. Pričnejo se s povišanjem CK brez simptomov in vključujejo vzdržno in nevzdržno mialgijo, miopatijo, hudo miopatijo, rabdomiolizo in avtoimunsko posredovan nekrotizirajoči miozitis (28).

Zaradi sposobnosti neselektivne difuzije v zunajcelična tkiva, kot so skeletne mišice, se mišični simptomi

pogosteje pojavljajo pri lipofilnih statinih, kot so simvastatin, atorvastatin in lovastatin (15,21). Nasprotno pa imajo hidrofilni statini, katerih predstavnik sta tudi pravastatin in fluvastatin, manjšo sposobnost prodiranja v mišice in zato manjše tveganje za mišične simptome (15). Do 60 % mišičnih simptomov je povezanih s sočasno uporabo statinov z zdravili, ki se presnavljajo z istim jetrnim citokromom P450 (22). Nekateri menijo, da je največje tveganje za mišične simptome predhodna miopatija z drugim statinom, zdravljenje z visokimi odmerki statinov, anamneza nepojasnjenih krčev ali zvišane vrednosti CK v osebni anamnezi, družinska anamneza mišičnih simptomov s terapijo za zniževanje lipidov in nezdravljeni hipotiroizem (29). Drugi dejavniki tveganja vključujejo ženski spol, starost nad 80 let, slabše delovanje jeter ali ledvic, alkoholizem, uživanje grenivkinega soka, pomanjkanje vitamina D, nizek indeks telesne mase in pretirano telesno dejavnost.

V raziskavi SEARCH (30) so ob zdravljenju s simvastatinom v odmerku 80 mg na dan zabeležili več kot desetkrat več miopatijs kot ob zdravljenju z odmerkom 20 mg na dan, v raziskavi Heart Protection Study (HPS) (31) pa z odmerkom 40 mg na dan en primer na 1.000 oziroma 10.000 bolnikov, zdravljenih eno leto. Zato predpisovanje najvišjih odmerkov pri vseh bolnikih ni več priporočljivo. Regulativne baze podatkov vsebujejo tudi večje število poročil o mišičnih simptomih pri velikih odmerkih atorvastatina, vendar pa so ti podatki zelo pristranski in je kljub temu absolutno tveganje za mišične simptome tudi z najvišjim odmerkom dejansko zelo majhno (32).

V študiji HPS, v kateri so primerjali vnos 40 mg simvastatina na dan s placebom, je obstajalo relativno tveganje za katero koli obliko mialgije 0,99 (95-odstotni interval zaupanja, 0,95–1,03) ne glede na vrednost kreatinin kinaze, medtem ko je bilo relativno tveganje za mialgije pri bolnikih s koncentracijo kreatin kinaze več kot štirikrat višje od zgornje meje normale, 1,7 (95-odstotni interval zaupanja, 0,9–3,1). Pri bolnikih, ki so imeli koncentracijo kreatinin kinaze povečano za več kot desetkrat nad zgornjo mejo normale, pa je bilo relativno tveganje 2,5 (95-odstotni interval zaupanja, 0,8–8,0) (31).

Pomanjkanje vitamina D je bilo neodvisno povezano z mišično oslabeledostjo in hudo miopatijo. Obstaja hipoteza, da lahko pomanjkanje vitamina D poslabša s statini povzročeno miopatijo. Ob pomanjkanju vitamina D se CYP3A4 usmeri v pot hidroksilacije vitamina D, kar zmanjša količino tega presnovka, ki je na voljo za metabolizem statinov, kar bi lahko povečalo toksičnost statinov. Ahmed in sod. so raziskovali povezavo med nizkimi vrednostmi vitamina D in mialgijo pri bolnikih, ki

prejemajo statine, ter ureditev mialgije ob nadomeščanju vitamina D, medtem ko bolniki še naprej prejemajo statin. Bolnike s pomanjkanjem vitamina D so 12 tednov zdravili s 50.000 enotami ergokalciferola tedensko. Ugotovili so, da so imeli bolniki z mialgijo ob statinih nižje vrednosti serumskega vitamina D kot bolniki brez mialgije ob zdravljenju s statini. Ob nadomeščanju vitamina D so se izboljšali mišični simptomi pri 92 % bolnikov, ki so prejeli statine in imeli mialgijo ob sočasnem pomanjkanju vitamina D (33).

Kalcij igra ključno vlogo pri kontrakciji in relaksaciji skeletne mišice, zato je eden od pomembnih dejavnikov pri nastanku SAMS, kamor sodijo tudi mišični spazmi in krči. Glavna črpalka, ki omogoča ponoven privzem kalcija v sarkoplazemski retikulum, je sarko-endoplazemski retikulum kalcijeva ATPaza (SERCA). Ko so opazovali aktivnost SERCA pri uporabnikih statinov, so ugotavljali za 30 % višjo aktivnost pri uporabnikih statinov brez simptomov kot pri preiskovancih, ki niso prejeli statinov; med uporabniki statinov s simptomi ali brez njih pa ni bilo razlike (34). Povečana aktivnost SERCA lahko oslabi homeostazo kalcija in ne nastane kot kompenzacijski mehanizem, njena vsebnost v skeletni mišici pa se dokazano zmanjša po 5 tednih vzdržljivostnega treniranja. Če torej povečana aktivnost SERCA prispeva k oslavljeni homeostazi kalcija, kar je bilo prikazano pri uporabnikih statinov, bi lahko takim bolnikom koristila telesna dejavnost (35).

Koencim Q10 je lipidotopna vitaminom podobna snov, ki reducirana v ubikinol, ščiti celice pred s prostimi radikali povzročnim oksidativnim stresom in je sodejavnika pri prenosu elektronov v dihalni verigi. V več študijah so ugotavljali, da so plazemske koncentracije koencima Q10 pri uporabnikih statinov znižane. Za zdravljenje SAMS so zato predlagali nadomeščanje koencima Q10. Vendar pa so študije pokazale, da so se kljub učinkovitemu zvišanju serumskih koncentracij koencima Q10 ob njegovem nadomeščanju pojavljali SAMS enako pogosto, kot če koencima niso nadomeščali. Tudi tukaj se je pokazalo, da je pojav SAMS multifaktorski in malo verjetno povezan samo z vplivom statinov na koencim Q10 (36,37).

6 Statini in sladkorna bolezen

Incidenca novonastale sladkorne bolezni tipa 2 ob zdravljenju s statini je večja pri bolnikih z že prisotnimi dejavniki tveganja, kot so zvišan indeks telesne mase, višje vrednosti glikiranega hemoglobina in motena toleranca za glukozo. Razlik med hidrofilnimi in lipofilnimi statini niso opazili, zdi pa se, da se pogosteje pojavlja pri

starejših bolnikov in tistih, ki so jemali velike odmerke statinov (15). Natančni mehanizmi, po katerih statini sprožijo sladkorno bolezen tipa 2, niso znani, lahko pa gre za posredne in neposredne učinke, vključno z učinki na telesno težo, diferenciacijo adipocitov, homeostazo glukoze v krvi prek glukoneogeneze in kaskade signalizacije inzulina, spremembe v koncentraciji in aktivnosti adiponektina in leptina kot tudi z oslABLJENIM delovanjem β -celic (17,38-40). Pri razumevanju vpliva statinov na nastanek sladkorne bolezni bi nam pomagalo vedenje, ali je tveganje za pojav sladkorne bolezni ob zdravljenju s statini povezano s specifičnim delovanjem statinov, tj. zaviranjem reduktaze HMG-CoA, ali pa je posledica drugih učinkov statinov.

V 18 raziskavah, ki so vključevale 12.725 bolnikov, so ugotovili povprečno znižanje holesterola LDL za 0,89 mmol/L, ob tem pa se je tveganje za pojav sladkorne bolezni v primerjavi s kontrolno skupino povečalo za 10 %. V teh raziskavah so bili zajeti vsi statini, ki so trenutno na našem trgu, razen rosuvastatina. Izračunali so, da je tveganje za novonastalo sladkorno bolezen zaradi statinov 0,1 % letno, znižanje srčnožilnih dogodkov pa za 0,42 % letno (41).

Torej kljub povečanemu tveganju za razvoj sladkorne bolezni ob zdravljenju s statini korist zaradi zmanjšanja pomembnih koronarnih dogodkov odtehta potencialne neželene učinke. V raziskavi JUPITER (*angl.* Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial), ki je vključevala 17.802 bolnikov brez znane srčnožilne bolezni, je bil glikirani hemoglobin po 2-letnem jemanju v skupini, ki je prejela rosuvastatin, v primerjavi s placebom nekoliko višji (5,9 v primerjavi s 5,8), kar pa je bilo statistično značilno (42,43). Prav tako je bilo za četrtno več novo odkrite sladkorne bolezni, kar je bilo tudi statistično značilno (3,0 % proti 2,4 %). V metaanalizah se je izkazalo, da standardni odmerek statina poveča tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 za 10 %, višji odmerki, med katere sodi tudi rosuvastatin v odmerku 20 mg, uporabljen v raziskavi JUPITER, pa za nadaljnjih 10 % (44,45). Sladkorna bolezen tipa 2 se ponavadi pojavi kmalu po začetku zdravljenja s statini, tveganje pa se z nadaljevanjem zdravljenja ne povečuje. Sladkorna bolezen se ponavadi pojavi pri bolnikih z že izraženimi dejavniki tveganja, kot so povečan indeks telesne mase, povečana koncentracija glikiranega hemoglobina ali motena toleranca za glukozo (42,46,47).

V retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 12.725 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, so 3 leta primerjali vrednosti HbA1c v 6-mesečnih intervalih pri bolnikih, ki so v preteklosti prejeli statine, in bolnikih,

ki niso prejeli statinov ter so se začeli zdraviti z inzulinom. V prvih 6 mesecih je prišlo pri bolnikih, ki so v preteklosti prejeli statine, do znižanja HbA1c za 0,26 %, pri bolnikih, ki niso prejeli statinov, pa za 0,34 %. Podobna in statistično pomembna sprememba med vrednostmi HbA1c je bila vidna tudi po 12 mesecih. In sicer je šlo za znižanje v višini 0,29 % pri bolnikih, ki so v preteklosti prejeli statine, in v višini 0,37 % pri bolnikih, ki niso prejeli statinov. Bolniki, ki so v preteklosti prejeli statine, so imeli po 3 letih višje vrednosti HbA1c. Sklepali so, da je prišlo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo z inzulinom in so v preteklosti prejeli statine, do zmanjšanja občutljivosti na inzulin, zaradi česar je bilo zdravljenje z inzulinom pri znižanju vrednosti HbA1c manj učinkovito (48).

Klinični pomen povečanja incidence sladkorne bolezni tipa 2 ob zdravljenju s statini ni povsem jasn, saj zmanjšanje srčnožilne obolevnosti in umrljivosti bistveno presega povečanje obolevnosti in umrljivosti, povezane s sladkorno boleznijo. Incidenca novonastale sladkorne bolezni v primarni preventivi je približno 1 % letno (44), torej absolutno približno 10–20 novih bolnikov s sladkorno boleznijo na 10.000 bolnikov, ki jemljejo statine, letno. Če domnevamo, da je to povezano s podvojitvijo tveganja za srčnožilne bolezni (enako v primeru spontanega diabetesa) (49), potem bi pri 10.000 bolnikih v primarni preventivi s 5- do 10-odstotnim tveganjem v 5 letih zdravljenja prišlo do 5–10 srčnožilnih dogodkov. Kljub temu stranskemu učinku pa znižanje holesterola LDL za 1 do 2 mmol/L pri isti populaciji bolnikov prepreči 150 do 300 enakih dogodkov, in sicer kljub potencialno škodljivemu učinku zaradi novonastale sladkorne bolezni (50–52).

7 Hepatotoksičnost

Zdravljenje s statini lahko povzroči blago povišanje vrednosti transaminaz, kar pa redko predstavlja klinično pomembno poškodbo jeter. Povišanje vrednosti transaminaz se pojavi pri približno 3 % bolnikov, navadno v prvem letu od uvedbe terapije, in spontano izzveni kljub nadaljevanju jemanja statinov (53–55). Hepatotoksičnost je najverjetneje značilnost vseh statinov in je povezana s povečevanjem njihovega odmerka (56,57).

Zgolj povečanje koncentracije transaminaz, a brez povečane koncentracije bilirubina, ni nedvoumno povezano s klinično ali patološko pomembno poškodbo hepatocitov (58). Še večjo težavo pa predstavlja tudi okoliščina, da sploh ni enotne definicije za jetrne okvare, povzročene z zdravili (*angl.* drug induced liver injury, DILI).

Natančen mehanizem delovanja DILI ni poznan, a modeli *in vitro* so pokazali od odmerka in časa prejetja odvisno okvaro delovanja mitohondrijev zaradi statinov. V mitohondrijih naj bi prišlo do pomembnega povišanja mitohondrijskega superoksida, ki je eden od pomembnih citotoksičnih in signalnih mediatorjev pri poškodbi mitohondrijev ali jeter. Drugi pomemben razlog za hepatotoksičnost, povzročeno s statini, je, da statini povzročajo apoptotično celično smrt. Cerivastatin so leta 2001 umaknili s trga zaradi DILI. Drugi možni mehanizmi hepatotoksičnosti so zaviranje encimov dihalne verige, depolarizacija mitohondrijske membrane in sproščanje kalcijevih ionov (59). Incidenca s statini povzročene jetrne okvare je večja pri uporabi statinov v maksimalnih odmerkih skupaj z drugimi zdravili za zniževanje maščob, kot so fibrati, druga hepatotoksična zdravila ali zdravila s podobnimi encimskimi potmi, ali pa kadar se uporabljajo pri starejših osebah in osebah s pomembno okvaro jeter ali ledvic (59). Z zdravili povzročena jetrna okvara je sorazmerno redka, ob čemer ugotovljamo povišane vrednosti bioloških označevalcev za jetrno okvaro, kot so alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gama glutamil transferaza (GGT), celokupni serumski bilirubin in alkalna fosfataza (ALP) (38). V tem kontekstu se torej aktivno spremljanje jetrnih testov pri bolnikih brez simptomov ne priporoča. Povišanje vrednosti jetrnih encimov je lahko zavajajoče glede na dejanski obseg poškodbe jeter. Kljub povišanim vrednostim jetrnih encimov se neželeni učinki na jetrih pojavljajo redko. Ukrepanje je potrebno, kadar se pojavijo simptomi hepatotoksičnosti, kot so utrujenost, oslabelelost, izguba apetita, porumenela koža ali očne veznice in temno obarvan urin (60). Metaanaliza 135 randomiziranih kontroliranih raziskav z 246.000 bolniki, ki so prejeli atorvastatin, lovastatin in simvastatin, je pokazala, da je pri 50 % bolnikov večje tveganje za povišane vrednosti transaminaz v primerjavi s placebom. Vendar pa je šlo le za neznatno povišanje vrednosti, ki niso nujno pomenile resnih neželenih učinkov za jetra in so se običajno s časom ustalile (61). S statini povzročene jetrne nepravilnosti torej niso bile dokazane in so enako pogoste med bolniki, ki so zdravljeni s statini, in bolniki, ki so prejeli placebo. Spremljanje jetrnih encimov je potrebno, kadar je prisotna jetrna disfunkcija ali pa se statini kombinirajo z drugimi hepatotoksičnimi zdravili. Pomembno je, da ne zmanjšamo ali ne ukinemo zdravljenja s statinom, če vrednosti jetrnih testov ostanejo pod trikratnikom zgornje meje za normalne vrednosti (62).

8 Nevrološke motnje

Najpomembnejša in najpogostejša nevrološka motnja je znotrajmožganska krvavitev. Druge nevrološke motnje, za katere pa imamo nekaj manj podatkov, so kognitivni upad, periferna nevropatija, depresija, zmedenost in izguba spomina, agresivnost in osebnostne spremembe (21). V opazovalnih raziskavah so bile vrednosti holesterola negativno povezane s hemoragično kapjo, posebej pri bolnikih s povišanim arterijskim krvnim tlakom (63-65). V randomizirani dvojno slepi študiji SPARCL, ki je zajela 4.731 bolnikov s prebolelo možgansko-žilno boleznijo, je jemanje atorvastatina v odmerku 80 mg statistično pomembno zmanjšalo ishemične možgansko-žilne dogodke za 21 %, vendar pa je hkrati prišlo tudi do pomembnega povečanja hemoragičnih dogodkov kar za 40 % (66). Ko te rezultate združimo z ostalimi rezultati drugih raziskav iz metaanalize CTT (1), se tveganje za hemoragični srčnožilni dogodek ob znižanju holesterola LDL za 1 mmol/L poveča za 21 %. Vendar pa je zmanjšanje tveganja za vse možgansko-žilne dogodke ob zdravljenju s statini večje, kot je tveganje za hemoragično kap (52,66). Ribe in sod. so opravili doslej največjo raziskavo o povezavi med uporabo statinov in tveganjem za možgansko krvavitev pri bolnikih, ki so že imeli kap. Vključili so več kot 55.000 bolnikov, ki so začeli zdravljenje s statinom po prvi znotrajmožganski krvavitvi ali ishemični možganski kapi. Ugotovili so, da je tveganje za možgansko krvavitev pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, in pri tistih, ki statinov ne prejemajo, podobno ne glede na vrsto kapi. V podskupini bolnikov, ki so že prej preboleli ishemično možgansko kap, pa je tveganje še manjše. Ugotovili so tudi, da številni bolniki, ki prejemajo statine, začnejo po kapi zdravljenje še z drugimi zdravili, ki bi lahko pomembno vplivala na tveganje za možgansko kap (67).

Glede tveganja za hemoragično preobrazbo je bila opravljena retrospektivna študija, v kateri so primerjali bolnike, ki so bili prej zdravljeni s statini, in bolnike, ki so pričeli zdravljenje s statini v 3 dneh po ishemični možganski kapi, z bolniki, ki niso prejeli statinov. Ugotovili so, da zdravljenje s statini ni povezano z zgodnjimi hemoragičnimi zapleti in da zdravljenje s statini že prej ne vpliva na zdravljenje ishemične možganske kapi s trombolizo. Prav tako zgodnje uvajanje statinov po ishemični možganski kapi ni povezano z večjim tveganjem za znotrajmožgansko krvavitev (68).

Vloga statinov pri nastanku periferne nevropatije še ni bila jasno dokazana, kot možen mehanizem pa so opisali spremembe v integriteti celičnih membran

nevronov, katerih pomemben gradnik je tudi holesterol. Statini bi z zaviranjem koencima Q10 lahko vplivali tudi na uporabo energije v nevronih (69). Glede na doslej opravljene študije bi zdravljenje s statini lahko povzročilo spremembe na perifernih živcih. Toda v večini primerov te spremembe ne povzročajo klinično pomembnih simptomov (70).

Kognitivne funkcije ob terapiji s statinom so posebej pozorno spremljali v raziskavi PROSPER, ki je zajela 5.804 bolnikov, starih med 72 in 80 let (71-73). Ugotovili so, da zdravljenje s pravastatinom v odmerku 40 mg ne vpliva na kognitivne funkcije. Morebitne motnje spomina so pozorno spremljali v raziskavi Heart Protection Study (HPS), v kateri so 5 let spremljali 20.536 bolnikov ob zdravljenju s simvastatinom v odmerku 40 mg dnevno oziroma s placebom. Izkazalo se je, da med skupinama ni bilo nikakršnih razlik (31).

Ni povsem jasno, ali te motnje nastanejo zaradi neposrednega delovanja statinov, kajti krvno-možganska pregrada selektivno prepušča tako, da so možgani pri endogeni sintezi holesterola samozadostni (38). Lipofilni statini naj bi predstavljali večje tveganje zaradi večje možnosti za prehod preko krvno-možganske pregrade, vendar pa ti učinki niso nujno specifični za statine, ampak so lahko posledica nizkih vrednosti holesterola (10). Znižanje serumskih koncentracij lipidov bi lahko negativno vplivalo na nastajanje celičnih membran nevronov, mielinskih ovojnic in živčnih sinaps. Kadar je manj holesterola na voljo za nevrone, lahko to prispeva k znižanju serotoninske aktivnosti preko zmanjšane izražanja receptorjev, kar ima lahko za posledico vedenjske spremembe in neželene psihične učinke (72).

9 Drugi s statini povezani stranski učinki

Drugi s statini povezani neželeni pojavi so: katarakta, gastrointestinalne motnje, urogenitalne motnje, ginekostaza in reproduktivne motnje. Večina naj bi nastala kot posledica zmanjšane nastajanja intermediatov in končnih produktov mevalonatne poti. Bolezni ščitnice, ki naj sicer ne bi bile povezane s statini, lahko prispevajo k intoleranci za statine, še posebej pri mišičnih simptomih (17). Metaanalize niso pokazale pomembnih vplivov statinov ali znižanja ravni holesterola ob uporabi statina na nastanek katarakte ali na njeno preprečevanje. Raziskave *in vitro* pa so pokazale, da atorvastatin spodbuja fagocitozo in zmanjša vnetje v mrežničnem pigmentnem epitelu, kar lahko ščiti pred nastankom starostne degeneracije makule (74). Statini bi lahko bili povezani z znižanjem androgenov, saj zavirajo nastajanje substrata, potrebne za lokalno sintezo. V eni od

raziskav so namreč ugotovili povečano tveganje za nastanek ginekomastije ob zdravljenju s statini (75).

10 Trajanje prejemanja statinov

Zaradi različne razpolovne dobe statinov, še posebej pri tistih s kratko razpolovno dobo, je učinek močno odvisen od časa zaužitja zdravila. Biosinteza holesterola se čez dan spreminja, vrh je med polnočjo in peto uro zjutraj, zato lahko delovanje statina v tem času močno vpliva na bolnikov lipidni profil. Statine s kratko razpolovno dobo, kot so simvastatin, pravastatin, lovastatin in fluvastatin, naj bi bolniki za najboljši učinek jemali zvečer. Na statine z dolgo razpolovno dobo, kot sta atorvastatin in rosuvastatin, čas jemanja zdravila ne vpliva (76,77). Ni pa podatkov, ali čas zaužitja zdravila in hkratno zaužitje hrane vpliva na pojav in izraženost stranskih učinkov.

11 Interakcije med zdravili

Do interakcij med različnimi zdravili pride, kadar predhodno ali sočasno dajanje zdravila spremeni farmakokinetiko ali farmakodinamiko drugega zdravila in so zato učinki delovanja zdravil drugačni, kot bi pričakovali od vsakega posameznega zdravila. To lahko vodi v spremembo v učinkovitosti ali toksičnosti enega ali obeh zdravil. Njun učinek se lahko sešteje, je sinergističen ali antagonističen, prav tako pa lahko pride do sprememb v absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu ali izločanju zdravila. Klinično najpomembnejše interakcije med zdravili so farmakokinetike in so pogosto posledica indukcije ali inhibicije v metabolizmu zdravila vključenih encimov in transporterjev. Večina statinov je podvržena mikrosomalnemu metabolizmu z izoencimi CYP450 in prepoznana s prenosniki v jetrih, črevesju in ledvicah (78). Nekatere genetske različice lahko prispevajo k toksičnosti statinov z mutacijami v genih z zapisom za proteine, ki uravnavajo farmakokinetiko (receptorji, prenašalci in encimi) in farmakodinamiko statinov (mišični encimi) (17). Genetske različice v aktivnosti encimov CYP450 lahko vplivajo na interakcije statinov z drugimi zdravili, medtem ko lahko genetske različice v membranskih prenašalcih vplivajo na privzem v jetra, koncentracijo v obtoku in izpostavljenost perifernih tkiv (38).

Najpogostejša zdravila, pri katerih lahko pride do interakcij s statini, so glukokortikoidi, antipsihotiki, proteazni inhibitorji za HIV, azoli, imunosupresivi, makrolidi, blokatorji kalcijevih kanalčkov in zdravila, ki vplivajo na lipide, kot je gemfibrozil. Do dodatnih reakcij lahko pride tudi zaradi uživanja alkohola, opioidov in kokaina (22).

12 Statini in sok grenivke

Od naključnega odkritja interakcij soka grenivke z nekaterimi zdravili leta 1989 so bile ugotovljene interakcije z okoli 85 zdravili, vključno s statini. Glavni spojini v soku grenivke, ki povzročata interakcije s statini, sta furanokumarina bergamotin in njegov derivat 6',7'-dihidroksibergamotin. Spojini inaktivirata CYP3A4, ki je ključni encim pri presnavljanju nekaterih statinov. Študije so pokazale, da se koncentracija tega encima v prebavilih v 4 urah po zaužitju soka grenivke zniža za 50 %. Inaktiviranje CYP3A4 v prebavilih vpliva na predsistemski metabolizem statinov in s tem poveča njihovo sistemsko razpoložljivost. Ta učinek nastane samo pri statinih, ki se presnavljajo s CYP3A4, to so lovastatin, simvastatin in atorvastatin. Za fluvastatin, rosuvastatin in pravastatin ta učinek ne velja, saj njihovo presnavljanje poteka preko drugih encimov. Učinek soka grenivke na statine pade na 10 % največje vrednosti 24 ur po vnosu, kar pomeni, da je razpolovna doba učinka soka grenivke 7–8 ur. Za statine s sorazmerno kratko razpolovno dobo, kot sta simvastatin in lovastatin, zaužitje grenivkinega soka zvečer, ko bolniki vzamejo tudi statin, pomeni polovico manjši učinek, kot če bi sok spili zjutraj (79).

13 Učinek »nocebo«

Učinek *placebo* je ugoden učinek na zdravje, ki nastane kot posledica pozitivnih pričakovanj ob zdravljenju. Nasprotno pa je učinek *nocebo* škodljiv učinek na zdravje, ki je posledica negativnih pričakovanj ob zdravljenju. Učinka *nocebo* in *placebo* ob zdravljenju s statini so raziskovali v treh randomiziranih študijah: ASCOT, ODYSSEY ALTERNATIVE in GAUSS-3. Rezultati so pokazali učinek *nocebo* v skupinah *placebo* in kažejo na to, da je okoli 20 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, zares intolerantnih nanj (80).

V 2 velikih študijah so ugotavljali nastanek SAMS pri bolnikih z intoleranco za statine. Bolniki so bili razdeljeni v 2 skupini, eni so prejeli inhibitorje PCSK9, drugi pa ezetimib. Mehanizem delovanja obeh zdravil je drugačen od mehanizma delovanja statinov, zato razen učinka *nocebo* niso našli drugega pojasnila za pojav tega stranskega učinka (81,82).

Po ukinitvi zdravljenja s statinom do umiritve simptomov je za dolgoročno zmanjšanje tveganja za aterosklerotično srčnožilno bolezen ključno, kdaj se ponovno uvede zdravljenje. Več kot 70 % bolnikov, ki so opustili zdravljenje zaradi neželenih učinkov, naj bi bilo pripravljenih ponovno poizkusiti zdravljenje s

statinom. Takim bolnikom ponudimo izbiro glede ponovne uvedbe zdravljenja z enakim odmerkom statina, lahko v manj pogostih intervalih (npr. vsak drugi dan), v nižjem odmerku ali z drugim statinom. Če simptomi vztrajajo več kot dva meseca po prenehanju zdravljenja s statinom, je potrebno oceniti druge vzroke (hipotirodizem, revmatološke bolezni itd.) (80).

14 Zaključek

Resnična razširjenost intolerance za statine še vedno ni povsem raziskana, vendar sta prekinitev zdravljenja in nesodelovanje nadvse pomemben klinični problem. Obstaja zelo veliko mehanizmov, ki naj bi pojasnjevali toksičnost in intoleranco na statine, velika ovira pri odkrivanju teh bolnikov pa je tudi pomanjkanje jasne definicije in predvsem biokemičnega označevalca, s pomočjo katerega bi prepoznali ali celo napovedali, pri katerih bolnikih bo prišlo do intolerance oziroma toksičnih učinkov. Vendar pa stranskih učinkov statinov v veliki večini ne moremo pripisati le enemu dejavniku, ampak gre za prepletanje različnih že prej opisanih mehanizmov. Glede na sorazmerno zelo velik učinek na zmanjšanje srčnožilne obolenosti in umrljivosti in ob tem zelo majhno absolutno tveganje za pojav stranskih učinkov, bodo statini tudi zaradi svoje stroškovne učinkovitosti verjetno še vsaj nekaj časa prvo zdravilo izbire pri zdravljenju dislipidemij. Potrebne pa so nadaljnje raziskave, s katerimi bi našli enega ali več biokemičnih označevalcev, ki bi nam pomagali prepoznavati bolnike z večjo verjetnostjo za stranske učinke. Po drugi strani pa seveda potrebujemo alternativne rešitve, ki bodo omogočile zdravljenje bolnikov z dokazanimi toksičnimi stranskimi učinki, ki pa so sicer redki. Kljub temu da imamo na voljo zdravila, ki zmanjšujejo učinek PCSK9 s protitelesi in njegove sinteze, bodo statini pri bolnikih s povečano koncentracijo holesterola LDL tako v primarni kot tudi sekundarni preventivi najverjetneje še nekaj časa ostali prva izbira. O dolgoročni učinkovitosti in varnosti novih zdravil je namreč na voljo še premalo podatkov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva za jezikovni pregled Katji Bizilj, dipl. slov., in dr. Christopherju Berrieju. Slika je bila pripravljena s programom MindtheGraph (<https://mindthegraph.com/>).

Seznam krajšav

ALP = alkalna fosfataza
 ALT = alanin aminotransferaza
 ASCOT = *angl.* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
 AST = aspartat aminotransferaza
 CK = kreatinin kinaza
 CTT = *angl.* Cholesterol Treatment Trialists
 CYP3A4 = citokrom P450 3A4
 CYP450 = citokrom P450
 DILI = z zdravili povzročena jetrna okvara (*angl.* drug induced liver injury)
 EAS = *angl.* European Atherosclerosis Society
 ESC = *angl.* European Society of Cardiology
 FDA = *angl.* Food and Drug Administration
 GAUSS-3 = *angl.* Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects 3
 GGT = gama glutamil transferaza
 HIV = virus humane imunske pomanjkljivosti (*angl.* human immunodeficiency virus)

HMG-CoA = hidroksi-metil-glutaril koencim A
 HPS = *angl.* Heart Protection Study
 IDL = lipoproteini vmesne gostote (*angl.* intermediate-density lipoprotein)
 JUPITER = *angl.* Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial
 LDL = lipoproteini nizke gostote (*angl.* low-density lipoprotein)
 PCSK-9 = proprotein konvertaze subtilizin/kexin tip 9
 PROSPER = *angl.* Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
 SAMS = s statini povezani mišični simptomi (*angl.* statin-associated muscle symptoms)
 SEARCH = *angl.* Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine
 SPARCL = *angl.* Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
 ULN = zgornja meja normalne vrednosti (*angl.* upper limit of normal)

Literatura

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1) PMID: [16214597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214597/)
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97. DOI: [10.1001/jama.2016.13985](https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985) PMID: [27673306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27673306/)
- Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 2019;124(2):328-50. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.118.312782](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782) PMID: [30653440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653440/)
- Golder S, O'Connor K, Hennessy S, Gross R, Gonzalez-Hernandez G. Assessment of Beliefs and Attitudes About Statins Posted on Twitter: A Qualitative Study. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208953. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.8953](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8953) PMID: [32584408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584408/)
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455) PMID: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/)
- Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-24. DOI: [10.1001/jama.2015.15629](https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629) PMID: [27838722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838722/)
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9. DOI: [10.1056/NEJM199610033351401](https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401) PMID: [8801446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8801446/)
- Stickney JT, Buss JE. Murine guanylate-binding protein: incomplete geranylgeranyl isoprenoid modification of an interferon-gamma-inducible guanosine triphosphate-binding protein. *Mol Biol Cell*. 2000;11(7):2191-200. DOI: [10.1091/mbc.11.7.2191](https://doi.org/10.1091/mbc.11.7.2191) PMID: [10888661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10888661/)
- Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med*. 2000;32(3):164-76. DOI: [10.3109/07853890008998823](https://doi.org/10.3109/07853890008998823) PMID: [10821323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10821323/)
- Fong CW. Statins in therapy: understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *Eur J Med Chem*. 2014;85:661-74. DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.08.037](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.037) PMID: [25128668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128668/)
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117-25. DOI: [10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x) PMID: [15660968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660968/)
- Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11. DOI: [10.1016/j.phrs.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002) PMID: [24657242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657242/)
- Keen HI, Krishnarajah J, Bates TR, Watts GF. Statin myopathy: the fly in the ointment for the prevention of cardiovascular disease in the 21st century? *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(9):1227-39. DOI: [10.1517/14740338.2014.937422](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.937422) PMID: [25017015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017015/)
- Saxon DR, Eckel RH. Statin intolerance: a literature review and management strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):153-64. DOI: [10.1016/j.pcad.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.009) PMID: [27497504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497504/)
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23. DOI: [10.5114/aoms.2015.49807](https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49807) PMID: [25861286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861286/)
- Laufs U, Scharnagl H, März W. Statin intolerance. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):492-501. DOI: [10.1097/MOL.0000000000000236](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000236) PMID: [26780003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780003/)
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7):S35-65. DOI: [10.1016/j.cjca.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003) PMID: [27342697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27342697/)

18. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: in defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(8):891-6. DOI: [10.1177/2047487315602861](https://doi.org/10.1177/2047487315602861) PMID: 26318980
19. Rosenson RS. Trial designs for statin muscle intolerance. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(6):488-94. DOI: [10.1097/MOL.0000000000000454](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000454) PMID: 28832369
20. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol.* 2006;97(8):6C-26C. DOI: [10.1016/j.amjcard.2005.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.006) PMID: 16581330
21. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care.* 2013;36:S325-30. DOI: [10.2337/dcS13-2038](https://doi.org/10.2337/dcS13-2038) PMID: 23882066
22. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, Stasielek M, Fabis J, Muntner P, et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today.* 2017;22(1):85-96. DOI: [10.1016/j.drudis.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.09.001) PMID: 27634340
23. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci.* 2016;12(3):645-58. DOI: [10.5114/aoms.2016.59938](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59938) PMID: 27279860
24. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8):89C-94C. DOI: [10.1016/j.amjcard.2006.02.030](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.030) PMID: 16581336
25. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9601):1781-90. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60716-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60716-8) PMID: 17559928
26. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97(8):52C-60C. DOI: [10.1016/j.amjcard.2005.12.010](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010) PMID: 16581329
27. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):215-24. DOI: [10.1080/1744666X.2018.1440206](https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1440206) PMID: 29473763
28. Alfievic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):470-6. DOI: [10.1038/clpt.2014.121](https://doi.org/10.1038/clpt.2014.121) PMID: 24897241
29. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14. DOI: [10.1007/s10557-005-5686-z](https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z) PMID: 16453090
30. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al.; Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1658-69. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60310-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-8) PMID: 21067805
31. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3) PMID: 12114036
32. Holbrook A, Wright M, Sung M, Ribic C, Baker S. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can J Cardiol.* 2011;27(2):146-51. DOI: [10.1016/j.cjca.2010.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.024) PMID: 21459261
33. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res.* 2009;153(1):11-6. DOI: [10.1016/j.trsl.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.11.002) PMID: 19100953
34. Allard NA, Schirris TJ, Verheggen RJ, Russel FG, Rodenburg RJ, Smeitink JA, et al. Statins Affect Skeletal Muscle Performance: Evidence for Disturbances in Energy Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):75-84. DOI: [10.1210/jc.2017-01561](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01561) PMID: 29040646
35. Majerczak J, Karasinski J, Zoladz JA. Training induced decrease in oxygen cost of cycling is accompanied by down-regulation of SERCA expression in human vastus lateralis muscle. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(3):589-602. PMID: 18953100
36. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):24-34. DOI: [10.1016/j.mayocp.2014.08.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.021) PMID: 25440725
37. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):329-35. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016) PMID: 25545331
38. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526-39. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy182](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182) PMID: 29718253
39. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(2):99-110. DOI: [10.1038/nrendo.2015.194](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.194) PMID: 26668119
40. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism.* 2014;63(6):735-45. DOI: [10.1016/j.metabol.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.02.014) PMID: 24641882
41. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Effects of background statin therapy on glycemic response and cardiovascular events following initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a large UK cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):107. DOI: [10.1186/s12933-017-0587-6](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0587-6) PMID: 28830436
42. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565-71. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8) PMID: 22883507
43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207. DOI: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646) PMID: 18997196
44. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6) PMID: 20167359
45. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64. DOI: [10.1001/jama.2011.860](https://doi.org/10.1001/jama.2011.860) PMID: 21693744
46. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1535-45. DOI: [10.1016/j.jacc.2010.10.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.047) PMID: 21453832
47. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia.* 2016;59(2):299-306. DOI: [10.1007/s00125-015-3802-6](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3802-6) PMID: 26577796
48. Scattolini V, Luni C, Zambon A, Galvanin S, Gagliano O, Ciubotaru CD, et al. Simvastatin rapidly and reversibly inhibits insulin secretion in intact single-islet cultures. *Diabetes Ther.* 2016;7(4):679-93. DOI: [10.1007/s13300-016-0210-y](https://doi.org/10.1007/s13300-016-0210-y) PMID: 27830474
49. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9) PMID: 20609967

50. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X) PMID: 18191683
51. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5) PMID: 21067804
52. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5) PMID: 22607822
53. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*. 2005;41(4):690-5. DOI: [10.1002/hep.20671](https://doi.org/10.1002/hep.20671) PMID: 15789367
54. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3):209-28. DOI: [10.2174/157488609789006949](https://doi.org/10.2174/157488609789006949) PMID: 19534648
55. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60(2):679-86. DOI: [10.1002/hep.27157](https://doi.org/10.1002/hep.27157) PMID: 24700436
56. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V, Aurich-Barrera B, Shakir SA. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf*. 2007;30(2):157-70. DOI: [10.2165/00002018-200730020-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200730020-00005) PMID: 17253880
57. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):409-18. DOI: [10.1016/j.jacc.2007.02.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.073) PMID: 17662392
58. Meurer L, Cohen SM. Drug-Induced Liver Injury from Statins. *Clin Liver Dis*. 2020;24(1):107-19. DOI: [10.1016/j.cld.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.09.007) PMID: 31753243
59. Karahalil B, Hare E, Koç G, Uslu İ, Şentürk K, Özkan Y. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2017;68(4):254-60. DOI: [10.1515/aiht-2017-68-2994](https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2994) PMID: 29337684
60. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390-9. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071) PMID: 23838105
61. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The association of statin therapy with incident diabetes: evidence, mechanisms, and recommendations. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(7):50. DOI: [10.1007/s11886-018-0995-6](https://doi.org/10.1007/s11886-018-0995-6) PMID: 29779165
62. Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penafior R, Riel PL, Situ S, et al. State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):625-39. DOI: [10.1007/s10557-019-06904-x](https://doi.org/10.1007/s10557-019-06904-x) PMID: 31773344
63. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: korean national health system prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7557):22-5. DOI: [10.1136/bmj.38855.610324.80](https://doi.org/10.1136/bmj.38855.610324.80) PMID: 16757495
64. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320(14):904-10. DOI: [10.1056/NEJM198904063201405](https://doi.org/10.1056/NEJM198904063201405) PMID: 2619783
65. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4) PMID: 18061058
66. Goldstein LB, Amarencu P, Zivin J, Messig M, Altafullah I, Callahan A, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2009;40(11):3526-31. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.557330](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557330) PMID: 19745172
67. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Pedersen HS, Prior A, Lietzen LW, et al. Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke*. 2020;51(4):1111-9. DOI: [10.1161/STROKEAHA.119.027301](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027301) PMID: 32114928
68. Scheitz JF, MacIsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, et al.; VISTA collaboration. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology*. 2016;86(17):1590-6. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002606](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002606) PMID: 27016519
69. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):931-3. DOI: [10.1007/s002280000248](https://doi.org/10.1007/s002280000248) PMID: 11317483
70. Özdogan Ö. Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(7):552-3. PMID: 31582676
71. Houx PJ, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Ford I, Bollen EL, et al. Testing cognitive function in elderly populations: the PROSPER study. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):385-9. DOI: [10.1136/jnnp.73.4.385](https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.385) PMID: 12235304
72. Leppien E, Mulcahy K, Demler TL, Trigoboff E, Opler L. Effects of statins and cholesterol on patient aggression: is there a connection? *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(3-4):24-7. PMID: 29707423
73. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X) PMID: 12457784
74. Tian B, Al-Moujahed A, Bouzika P, Hu Y, Notomi S, Tsoka P, et al. Atorvastatin promotes phagocytosis and attenuates pro-inflammatory response in human retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):2329. DOI: [10.1038/s41598-017-02407-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02407-7) PMID: 28539592
75. Skeldon SC, Carleton B, Brophy JM, Sodhi M, Etmnan M. Statin medications and the risk of gynecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):470-3. DOI: [10.1111/cen.13794](https://doi.org/10.1111/cen.13794) PMID: 29923212
76. Awad K, Banach M. The optimal time of day for statin administration: a review of current evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(4):340-5. DOI: [10.1097/MOL.0000000000000524](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000524) PMID: 29771699
77. Awad K, Serban MC, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):972-985. e9. DOI: [10.1016/j.jacl.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001) PMID: 28826569
78. Bellosa S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):25-37. DOI: [10.1080/14740338.2018.1394455](https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455) PMID: 29058944
79. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit juice and statins. *Am J Med*. 2016;129(1):26-9. DOI: [10.1016/j.amjmed.2015.07.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.07.036) PMID: 26299317
80. Robinson JG. New insights into managing symptoms during statin therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(5):390-4. DOI: [10.1016/j.pcad.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.005) PMID: 31669768
81. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506. DOI: [10.1001/jama.2012.25790](https://doi.org/10.1001/jama.2012.25790) PMID: 23128163
82. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al.; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69. DOI: [10.1016/j.jacl.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006) PMID: 26687696