

# Statin intoleransı

## Statin intolerance

 Dr. Özcan Başaran

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Muğla

### ÖZET

Kolesterolün ateroskleroz ile nedensel ilişkisinin kesin olarak saptanmasıyla lipid düşürücü tedavilerin önemi artmıştır. Özellikle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol üzerine en etkili ve en güvenilir ilaçlar olan statinlerin uzun süre kullanmanın gerekliliği bu ilaçların olası yan etkilerinin ciddi şekilde araştırılmasına yol açmıştır. Statinlerin en önemli yan etkileri miyopati, yeni diyabet gelişimi ve çelişkili çalışma sonuçları olmakla birlikte hemorajik inme olarak öne çıkmaktadır. Klinik pratikte en sık görülen yan etki olan miyopati statin kesilmesinin en sık nedenidir. Statin intoleransı olarak da adlandırılan bu durum artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir ve bu sorunla başa çıkma yolları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu yazıda statin yan etkileri kısaca gözden geçirilmiş ve özellikle miyopati gelişen hastalara odaklanılarak statin yan etkileri ile başa çıkma stratejileri özetlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Ateroskleroz; statin; miyopati; statin intoleransı.

Kolesterol ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin keşfedilmeden önce aterosklerozun yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğu düşünülüyordu. Özellikle damar yaşlanmasına yol açan etkenler araştırılırken kolesterolün de bu etkenler arasında olabileceğini düşünen Anitschkow<sup>[1]</sup> yüksek kolesterol diyeti ile beslediği tavşanlarda çok hızlı bir şekilde ateroskleroz geliştiğini gözlemledi. Ayrıca patoloji çalışmalarında da aterom plağı içerisinde kolesterolün gösterilmesi kan kolesterol yüksekliği ile ateroskleroz gelişimi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürüyordu. 1950'li yıllardan sonra yapılmaya başlanan gözlemsel çalışmalar ile de ateroskleroz ile kolesterol yüksekliği arasındaki ilişki saptanmış gerek hayvan gerek insan çalışmalarında aterosklerotik plak yapısında kolesterolün önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmıştır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünün ve sonrasında statinlerin keşfi ile kolesterol düzeylerine müdahale ederek kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Statinlerle yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile LDL düzeylerinin düşürülmesi ile

### ABSTRACT

The importance of lipid lowering therapies has increased with the precise determination of the causal relationship of cholesterol with atherosclerosis. Especially the need for long-term statin use (the most effective and safest drugs to lower low density lipoprotein (LDL) cholesterol) has led to serious investigations regarding the side effects of statins. The most important side effects of statins are myopathy, new onset diabetes, and despite some conflicting results hemorrhagic stroke. The most common side effect is myopathy and it is the most common cause for statin discontinuation. This condition is also known as statin intolerance and is associated with increased cardiovascular events rate. Therefore, management strategies of this problem are becoming increasingly important. In this article, statin side effects are reviewed briefly and management strategies of statin side effects are summarized with a special focus on patients with myopathy.

**Keywords:** Atherosclerosis; stain; myopathy; statin intolerance.

kardiyovasküler olaylarda azalma ortaya konulmuştur. Böylece aterosklerozu yavaşlatma, durdurma ve gerileme açısından lipid modifiye edici tedavinin temelleri atılmıştır. Statin grubu ilaçlar kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi 3-metil glutaryl koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösteren ilaçlardır. Bu enzimin karaciğer hücrelerinde inhibe olmasıyla hücre içi kolesterol azalır ve hücre yüzeyinde LDL reseptör sayısında artış (upregülasyon) olur. Böylelikle karaciğer hücreleri daha fazla kolesterolü plazmadan almaya başlar ve kan kolesterol seviyeleri düşürülmüş olur. Kolesterolün (özellikle LDL ile taşınan) ateroskleroz ile nedensellik ilişkisinin de gösterilmesi ile statin grubu ilaçlar daha da öne çıkmışlardır.<sup>[2]</sup> Bu ilaçların kardiyovasküler fayda sağlanabilmesi için uzun süre (ömür boyu veya süresiz) kullanılması gerektiğinden bazı yan etkiler önem kazanmış ve statin intoleransı terimi ortaya çıkmıştır. Statin intoleransı terimi en sık görülen myalji yan etkisinden yola çıkılarak tanımlanmıştır. Zaman içerisinde farklı dernekler farklı tanımları önermişlerdir (Tablo 1).

**Yazışma adresi:** Dr. Özcan Başaran. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Üzeri, No: 48, Menteşe, Muğla, Turkey.

Tel: +90 252 - 214 13 23 e-posta: basaran\_ozcan@yahoo.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Statin tedavisi kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditesini azaltmada en etkin tedavilerin başındadır ve bu ilaçların kesilmesi artmış mortaliteyle ilişkilidir. Statin intoleransı tedaviye devam etmeme nedenleri arasında %20'lere varan oranlarda görülmesi nedeniyle önemlidir.<sup>[3]</sup> Statin intoleransı olduğu düşünülen hastalarda klinik yaklaşımda en önemli nokta statin tedavisine devam etmenin yollarını aramaktır. Statin intoleransı ile ilgili bir diğer önemli konu ise statin direnci ve isteksizlik tanımlamalarıdır. Direnç, maksimum statin tedavisine rağmen hedef LDL değerine ulaşamama olarak tanımlanmaktadır ve mutlaka ek ilaç başlanması önerilmektedir. İsteksizlik (reluctance) ise hastanın çok yüksek riske sahip olmasına rağmen statin kullanmayı istememesi ve diyet egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi olabileceğine inanması olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde hiperkolesterolemi prevalansı %30'lara varan oranda saptanmıştır ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>[4]</sup> Bir başka çalışmada ise tedavi hedeflerine ulaşma oranı sekonder korunmada %18, primer korunmada %10 olarak saptanmıştır.<sup>[5]</sup> Beslenme, diyet ve egzersiz kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için vazgeçilmezdir ancak yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda bunlar yeterli olmamakta ve mutlaka lipid modifiye edici farmakolojik tedavi de kullanılması gerekmektedir.<sup>[6]</sup> Statin intoleransı gelişen hastalarla ilgili yapılan 100.000 hastalık bir çalışmada statin intoleransı %1.65 oranında saptanmış ve bu hastalarda 2 yıllık takipte %36 oranında artmış miyokard enfarktüsü ve %43 oranında artmış top-

lam koroner olay riski saptanmıştır.<sup>[7]</sup> Statin intoleransı gelişmesi koroner olay geçirme açısından ek bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir.

Önceleri çok düşük plazma LDL kolesterol düzeyinin hücre yapısı, beyin gelişimi ve gonadlar üzerine olumsuz etkileri olabileceği ile ilgili çekinceler olmuştur. Ancak plazma kolesterolünün toplam vücut kolesterolünün sadece %7'sini oluşturması ve her hücrenin kendi kolesterolünü sentezleyebilmesi gibi özellikler nedeniyle düşük LDL'nin vücut fonksiyonları üzerine herhangi bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca kan beyin bariyerini lipoproteinlerin geçemesi nedeniyle santral sinir sistemi kolesterol sentezi konusunda otonomik bir yapıya sahiptir.<sup>[8]</sup> Statinlerin moleküler özellikleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan kanserle ilgili olan randomize kontrollü çalışmaların bireysel katılımcı verileri ile yapılan bir meta analizde statin grubu ilaçlar ile kanser arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>[9]</sup> Ayrıca demans, Alzheimer hastalığı, hepatosteatoz, venöz tromboemboli, atrial fibrilasyon ve polikistik over sendromu ile de ilişkileri ortaya konamamıştır.<sup>[10-17]</sup> Statinlerin en önemli yan etkileri kas (miyopati), glukoz homeostazisi ve hemorajik inme ile ilgili olanlardır.

Bunları sıra ile ele alacak olursak:

### Miyopati

Statinlerin en sık görülen ve klinik olarak en önemli yan etkisidir. En ciddi formu rabdomiyoliz olarak görülür ve ciddi kas ağrısı, miyoglobüri, böbrek

**Tablo 1. Statin intoleransı tanımları**

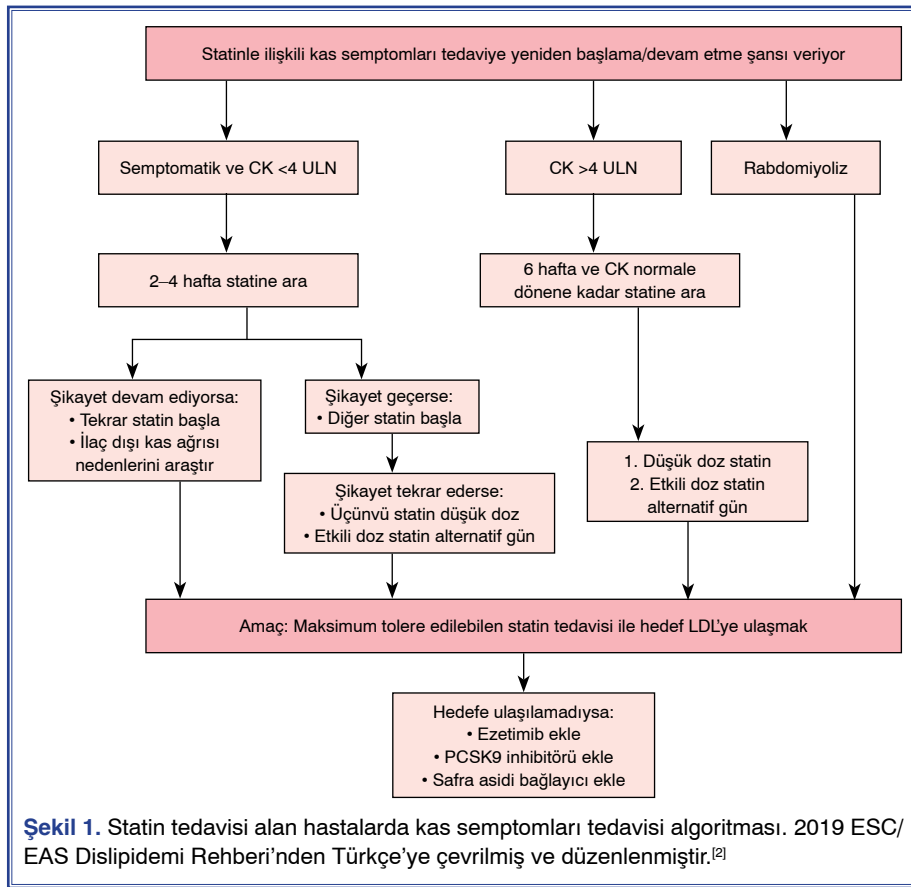
Dernek	Tanım	Yıl
National Lipid Association	Biri düşük doz olmak üzere en az 2 farklı statini tolere edememe, semptom veya laboratuvar bulguları ile saptanmış ve statin tedavisinin başlanması ile ortaya çıkan kesilmesi ile ortadan kalkan bulguların saptanması	2014
International Lipid Expert Panel	Biri düşük doz olmak üzere en az 2 farklı statini tolere edememe, semptom veya laboratuvar bulguları ile saptanmış ve statin tedavisinin başlanması ile ortaya çıkan kesilmesi ile ortadan kalkan bulguların saptanması ve bu bulguların ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle olmaması	2014
European Atherosclerosis Society	Statin ile ilişkili kas semptomları kas semptomlarının doğası, artmış CK seviyeleri ve ilaç tedavisinin kullanılması, askıya alınması ve tekrar başlanması ile olan ilişkisi ile belirlenir	2015
Canadian Consensus Working Group	İlaç etkileşimi veya altta yatan hastalıkla ilişkili olmayan kas semptomları veya CK yüksekliği ile seyreden klinik bir sendromdur. Atorvastatin ve rosuvastatin içeren en az 2 farklı statinin denenmesi ve tolere edilemediğinin gösterilmesi kılavuzların önerdiği tedavi hedeflerine ulaşamaması ile karakterizedir	2016

yetersizliği ve ölüme yol açabilir. Rabdomyoliz görülme sıklığı 1–3/100.000 hasta olarak bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Rabdomyoliz kreatinin kinaz (CK) seviyelerinde >40 kat artışla seyreden ciddi bir klinik tablodur ancak çok nadir olarak görülür. Buna karşılık statinlerle ilişkili kas ağrısı (statin associated muscle symptoms-SAMS) çok daha sık olarak görülen ancak genelde CK artışı ile birlikte olmayan bir durumdur. Gözlemsel çalışmalarda SAMS oranı %10–15'lere kadar ulaşabilmektedir.<sup>[19–21]</sup> Ancak randomize çalışmalarda bu oran çok daha düşük ve hatta plasebo ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu durum nosebo (plasebonun tersi olarak hastanın tedaviden zarar görebileceğini bilmesi nedeniyle potansiyel olarak bir olumsuz etki beklentisi içinde olma) etkisi ile açıklanmaktadır. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm çalışmasının randomize çift kör ve açık etiketli takip çalışmalarında nosebo etkisi ortaya konulmuştur.<sup>[19]</sup> Bu çalışmanın çift kör fazında SAMS oranları plasebo ile benzerken körlük sonlandırıldıktan sonra statin aleyhine bir artış olmuştur. Ayrıca SAMS ortaya koymak için yapılmış çift kör randomize plasebo kontrollü tek çalışma olan the Effects of Statins on Muscle Performance çalışmasında hastalar 6 ay boyunca atorvastatin 80 mg veya plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda statin verilen grupta SAMS gelişme oranı %9.4, plasebo verilen grupta ise %4.6 (p=0.054) olarak saptanmıştır.<sup>[22]</sup> Gözlemsel çalışmalara göre daha düşük ancak klinik olarak önemli bir oranda kas semptomu saptanmıştır. Miyopati riski bazı hastalarda daha yüksektir. Bu hastalar: Kadın, yaşlı, zayıf, daha önceden kas hastalığı veya myalji semptomları olan, aktif fiziksel aktivite yapan, akut enfeksiyon veya karaciğer, böbrek yetmezliği olan, vitamin D eksikliği, organ transplantasyonu yapılmış, ciddi travma, yeni cerrahi geçirmiş ve genetik yatkınlığı olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Statin miyopatisini açıklamada birçok patofizyolojik mekanizma ortaya atılmıştır. Mevalonat yolunun kolesterol olmayan ürünlerinde azalma, sarkoplazmik kolesterol azalması, hücresel yağ artışı, GTPaz üretiminin azalması, hücrede kreatinin azalması, kalsiyum dengesinde bozukluklar, immün bozukluklar ve mitokondriyel fonksiyon bozuklukları bunlardan bazılarıdır. Özellikle mitokondriyel enerji üretiminde azalma ve ubikinon (Q10) üretiminin azalması bu konuda suçlanmıştır. Ayrıca bazı genetik variantların miyopatiye daha yatkın oldukları ve özellikle kas enerji mekanizmasında mutasyon olanlarda miyopati gelişme riskinin artmış olduğu bildirilmiştir.

Statin ile ilişkili kas ağrısını ortaya koymada elimizde güvenilirliği kanıtlanmış bir test olmaması tanı koymada da güçlükler yol açmakta ve potansiyel olarak statin tedavisinden fayda görebilecek hastaların bu tedaviden mahrum kalmasına yol açabilmektedir. Statinlerle ilişkili miyopatiyi obejktif olarak ortaya koyabilmek için bazı öneriler ve semptom ölçekleri oluşturulmuş ve bunların kullanılması önerilmiştir.<sup>[23]</sup> Statin miyopatisi daha çok kalça, uyluk, baldır ve sırt kaslarını tutmaktadır. Özellikle proksimal ekstremite kaslarını simetrik olarak tutan ve statin başlanmasından <4 hafta içinde başlayan, ilaç kesilmesini takiben <2 hafta içinde sonlanan, ilaca tekrar başlama ile (rechallenge) <4 hafta içinde tekrar eden kas ağrıları SAMS olarak değerlendirilmektedir.

Statin miyopatisi gelişen hastalar için 2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Ateroskleroz Derneği lipid kılavuzu pratik bir tedavi yaklaşımı önerisinde bulunmuştur (Şekil 1).<sup>[24]</sup> Statinler maliyet etkinlik olarak en uygun profildeki ilaçlar olduklarından en az 2 ideal olarak da 3 farklı statin tedavisinin denendikten ve haftada 2 kez kullanımda dahi miyopati geliştiği gösterildikten sonra gerçek statin intoleransı olarak kabul edilmeli ve diğer ilaçlara geçilmelidir. Ayrıca SAMS gelişen hastalarda statin endikasyonu tekrar gözden geçirilmeli primer ve sekonder korunma hastası olması, hastanın toplam kardiyovasküler riski hesaplanarak uygun tedavi verilmelidir. Klinik bulgulara CK artışının eklenmesi uyarıcı olmalı, nadir görülmesine rağmen >10 kat CK artışı saptanması durumunda ilaca ara verilmeli ve CK seviyeleri takip edilmelidir. Rabdomyoliz (genelde CK >40 kat artış) gelişmesi durumunda statinin tekrar başlanması düşünülmemeli ancak CK'de düşüş olması durumunda farklı bir statinin düşük doz tekrar başlanması düşünülmelidir. Ayrıca güneşli veya haftada 2 kez kullanım seçeneği de değerlendirilmelidir. Bu şekildeki tedavi yaklaşımları ile ilk denemede statin intoleransı gelişen hastalarda diğer denemelerin %70'inde statin tolere edebildikleri gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> Statin verilemeyen veya almasına rağmen yeterli LDL düşüşü sağlanamayan hastalarda kılavuz önerileri takip edilmeli sırasıyla ezetimib, PCSK9 inhibitörü eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri için hasta zorlanmalı, özellikle trans yağlardan uzak durmak, lif alımını artırmak, bitkisel stanol tüketimi artırılması, kırmızı pirinç mayası kullanımı düşünülmelidir. Koenzim Q10 ve D vitamininin kas semptomlarını azalttığı ve bu nedenle kullanılacakları önerilmiştir, ancak bu konuda herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Yine de bu takviyeler "nosebo" etkisini geri çevirici "plasebo"lar olarak kullanılabilirler.



### Karaciğer ile ilgili etkiler

Statinlerin karaciğer hasarına yol açma ihtimalleri oldukça düşüktür. Statinle ilişkili karaciğer hasarı saptamada alanin amino transferaz (ALT) de 3 kat artış olması ve 2 farklı ölçümde gösterilmesi olarak tarif edilmiştir. Statinlerin bu etkisi çok nadiren görüldüğü için rutin olarak karaciğer fonksiyon testi takibi yapılması artık önerilmemektedir.<sup>[26]</sup> Ayrıca hepatosteatoz nedeniyle hafif ALT artışı olan hastalarda da statinler kullanılabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin statin tedavisi başlanmadan bakılması ve takipte karaciğer disfonksiyonu şüphesi olanlarda kontrol edilmesi rutin olarak her hastaya bakılmaması akılcı bir yaklaşım olarak görülmektedir.

### Diyabet ile ilgili etkiler

Statin kullanımı ile diyabet gelişme riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Genel olarak potent statinlerin yüksek dozda kullanılması ile diyabet açısından risk faktörü olan kişilerde diyabet gelişme riski daha yüksektir. Statinlerle diyabet gelişme riski 1 yıllık tedavi ile 1000 hastada bir olarak saptanmıştır. Buna karşılık statin tedavisi uygulanan aynı 1000 hastada beş kardiyovasküler olay engellenmiştir.<sup>[27]</sup> Sonuç olarak

yüksek riskli hastalarda diyabet gelişme riski kardiyovasküler hastalık gelişme riskine göre çok daha düşük olduğundan net fayda statinler lehinedir.

### Hemorajik inme

Gözlemsel çalışmalarda total kolesterol düşüşü ile intrakranyal hemoraji sıklığında bir artış gözlenmiştir. Kolesterol tedavisi araştırmacıları işbirliğinin (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) yaptığı bir meta analizde LDL de 1 mmol/L düşüşün hemorajik inme riskini %21 artırdığı gözlenmiştir.<sup>[28]</sup> Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmış ve hemorajik inmenin artmadığını belirten analizler de yapılmıştır. Ayrıca iskemik inmeye olan net faydalı etkisinden dolayı statinler toplam inme olayları açısından net fayda sağlamaktadırlar. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da yoğun statin tedavisinin düşük yoğunluklu statin tedavisine göre iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner veya karotis revaskülarizasyonu veya kardiyovasküler ölümden oluşan birincil sonlanım noktalarında anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir.<sup>[29]</sup> Sonuç olarak serebrovasküler hastalık geçirmiş hastalarda statin tedavisini değiştirmeye gerek yoktur, hasta açısından net fayda statinler lehinedir.

## Böbrek fonksiyonları üzerine etki

Statinlerin böbrek fonksiyonları üzerine net faydalı veya zararlı bir etkisi gösterilememiştir. Yüksek doz (rosuvastatin 80 mg) statinlerle proteinüri oranında %12'ye varan artış gösterilmiş ancak bunun tubuler orjinli olması ve klinik pratikte kullanılmayan çok yüksek dozda ortaya çıkması nedeniyle klinik etkisi net değildir.

## İlaç etkileşimleri

Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin haricindeki statinler karaciğerde sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile metabolize olduklarından bu enzimlerle etkileşen birçok ilaçla etkileşime veya yan etki insidansında artmaya yol açabilmektedirler. Özellikle azol türevi antifungaller, eritromisin, klaritromisin, verapamil, diltiazem, amlodipin, amiodaron, ranolazin, greyfurt suyu ile birlikte kullanıldıklarında yan etki açısından dikkatli olmak gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Anitschkow N, Chalatow S. Ueber experimentelle Cholester-insteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat 1913;24:1–9.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459–72. [CrossRef]
- Saeed B, Wright E, Evans M, Lewis M, Steinhilb S. PS1-45: Prevalence of Statin Intolerance in a High Risk Cohort and Management Strategies in Contemporary Cardiology. Clin Med Res 2013;11:136. [CrossRef]
- Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, et al. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46:556–74.
- Doğan V, Başaran Ö, Özlek B, Çelik O, Özlek E, Çil C, et al. Evaluation of perceptions, knowledge and compliance with guidelines in real-life practice: A survey on the under-treatment of hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47:599–608. [CrossRef]
- Kayıkçıoğlu M, Özdoğan Ö. Beslenme ve kardiyovasküler sağlık: 2015 Amerikan diyet kılavuzu önerileri. Turk Kardiyol Dern Ars 2015;43:667–72.
- Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2017 21;69:1386–95. [CrossRef]
- Laufs U, Dent R, Kostenuik PJ, Toth PP, Catapano AL, Chapman MJ. Why is hypercholesterolaemia so prevalent? A view from evolutionary medicine. Eur Heart J 2019;40:2825–30. [CrossRef]
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: Meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. PLoS One 2012;7:e29849. [CrossRef]
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016;CD003160 .
- Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD008565. [CrossRef]
- Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. N Engl J Med 2016;374:1744–53. [CrossRef]
- Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: Collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. BMJ 2011;342:d1250. [CrossRef]
- Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, et al. Effect of Statins on Venous Thromboembolic Events: A Meta-analysis of Published and Unpublished Evidence from Randomised Controlled Trials. PLoS Med 2012;9:e1001310. [CrossRef]
- Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2013 Dec 27; CD008623.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD007514. [CrossRef]
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017;377:633–43. [CrossRef]
- Law M, Rudnicka AR. Statin Safety: A Systematic Review. Am J Cardiol 2006;97:52C–60C. [CrossRef]
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse 2, Collier T, Dahlöf B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet 2017;389:2473–81. [CrossRef]
- Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin Safety: An Appraisal from the Adverse Event Reporting System. Am J Cardiol 2006;97:32C–43C. [CrossRef]
- Bruckert E, Hayem G, Dejaeger 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;19:403–14. [CrossRef]
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadele J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation 2013;127:96–103. [CrossRef]
- Rosenstock RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31:179–86.
- 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;41:111–88. [CrossRef]
- Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. Ann Pharmacother 2013;47:398–404. [CrossRef]
- Chalasan N, Aljadhay H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with Elevated Liver Enzymes Are Not at Higher Risk for Statin Hepatotoxicity. Gastroenterology 2004;126:1287–92. [CrossRef]
- 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;375:735–42. [CrossRef]
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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;376:1670–81. [CrossRef]
- Amarencu P, Kim J, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020;382:9. [CrossRef]