

Nuspojave statina

Adverse Drug Reactions Associated with Statin Therapy

LUKA BIELEN

Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Statini su najčešće upotrebljavani lijekovi za liječenje hiperkolesterolemije radi primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Smatraju se sigurnim lijekovima koji imaju nižu incidenciju javljanja nuspojava od drugih hipolipemika. Kao važne valja izdvojiti nuspojave vezane za skeletne mišiće i jetru. Za razliku od prijašnjih stajališta u kojima se preporučivalo rutinsko praćenje transaminaza tijekom terapije statinima, danas se smatra da ono nije potrebno i da ne dovodi do ranog prepoznavanja klinički važnog oštećenja jetre koje se uz terapiju statinima javlja iznimno rijetko, najčešće zbog interakcija s drugim lijekovima. Farmakokinetičke interakcije statina bitne su za javljanje miopatije i rabdomiolize te se stoga preporučuje individualizacija terapije s obzirom na različite metaboličke putove predstavnika ove skupine hipolipemika.

KLJUČNE RIJEČI: statini, nuspojave, rabdomioliza, oštećenje jetre

SUMMARY Statins are the most commonly used drugs for the treatment of hypercholesterolemia, with the aim of primary and secondary prevention of cardiovascular morbidity and mortality. Statins are considered safe drugs with lower incidence of adverse reactions than other hypolipemics. Skeletal muscle and liver related toxicities need to be mentioned as possible adverse reactions. In contrast to earlier recommendations, it is not considered necessary to conduct routine monitoring of transaminase levels during treatment with statins. New guidelines indicate that it does not lead to early recognition of clinically important liver toxicity due to statin treatment and is most often associated with drug interactions. Pharmacokinetic interactions of statins are important for the development of myopathy and rhabdomyolysis. Therefore, an individualized treatment approach is recommended considering the different metabolic pathways of various representatives of hypolipemic drugs.

KEY WORDS: statins, adverse drug reactions, rhabdomyolysis, liver toxicity



Uvod

Statini su najčešće upotrebljavani lijekovi za snižavanje koncentracije kolesterola radi primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Mehanizam djelovanja ove skupine lijekova jest inhibicija enzima 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA). Riječ je o enzimu koji sudjeluje u ranom koraku sinteze kolesterola pa statini dovode do smanjene sinteze kolesterola u jetri i posljedičnog smanjenja cirkulirajućeg kolesterola. To je važno jer glavina kolesterola u krvi dolazi iz endogene sinteze, a tek manji dio prehranom. Učinak statina jest i povišenje koncentracije LDL receptora (engl. *low-density lipoprotein*) na staničnoj membrani hepatocita, što pridonosi većem klirensu masnih čestica iz cirkulacije. Endogena sinteza kolesterola uglavnom se zbiva noću pa se statini s kratkim poluvijekom eliminacije, poput simvastatina, uzimaju navečer, dok za one s dužim poluvijekom (npr., atorvastatin i rosuvastatin) nije dokazano da njihov učinak ovisi o vremenu uzimanja lijeka. Tako, npr., poluvijek eliminacije aktivnog metabolita simvastatina (koji je sam za sebe predlijeak) u prosjeku iznosi 1,9 sati, dok, s druge

strane, poluvijek atorvastatina u plazmi iznosi oko 14 sati, a poluvijek biološkog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze, zbog doprinosa aktivnih metabolita, iznosi 20 do 30 sati (1). Prema Smjernicama za liječenje dislipidemija Europskoga kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu, ciljna razina LDL-kolesterola razlikuje se ovisno o kardiovaskularnom riziku u bolesnika, kao što je navedeno na tablici 1. (2).

Statini su općenito sigurni i učinkoviti lijekovi, a najvažnije nuspojave vezane su za skeletne mišiće. U tekstu koji slijedi termin „miopatija uzrokovana statinima“ rabiće se kao općeniti pojam koji obuhvaća mialgije, miozitis, miopatiju, mionekrozu i rabdomiolizu (tablica 2.).

Patogeneza miopatije uzrokovane statinima

Mehanizmi kojima statini dovode do toksičnog učinka na skeletne mišiće nisu do kraja razjašnjeni. Prema rezultatima nekih istraživanja, statini dovode do smanjene sinteze koenzima Q10 koji je važan u energetske metabolizmu mišićnih stanica te navedeno može pridonijeti miotoksič-

TABLICA 1. Ciljne vrijednosti LDL-kolesterola za pojedine skupine bolesnika, ovisno o kardiovaskularnom riziku (2)

Kardiovaskularni rizik	Primjeri bolesnika	Ciljni LDL-kolesterol
Vrlo visoki	<ul style="list-style-type: none"> - dokazana kardiovaskularna bolest - dijabetes udružen s oštećenjem ciljnih organa ili s drugim znatnim rizičnim faktorom poput pušenja, hiperlipidemije ili hipertenzije - teška kronična bolest bubrega (glomerularna filtracija < 30 ml/min/1,73 m²) - izračunati SCORE ≥ 10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti 	< 1,8 mmol/l ili ako je početna vrijednost LDL-kolesterola između 1,8 i 3,5 mmol/l, sniženje za barem 50%
Visoki	<ul style="list-style-type: none"> - jedan izraženi rizični faktor, npr., kolesterol > 8 mmol/l ili arterijski tlak ≥ 180/110 mmHg - bolesnici s dijabetesom bez oštećenja ciljnih organa - srednje teška bolest bubrega (glomerularna filtracija 30 – 59 ml/min/1,73 m²) - izračunati SCORE ≥ 5% i < 10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti 	< 2,6 mmol/l ili ako je početna vrijednost LDL-kolesterola između 2,6 i 5,2 mmol/l, sniženje za barem 50%
Umjereni	<ul style="list-style-type: none"> - izračunati SCORE ≥ 1% i < 5% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti 	< 3,0 mmol/l
Niski	<ul style="list-style-type: none"> - izračunati SCORE < 1% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti 	< 3,0 mmol/l

nosti statina. Ne postoje dokazi da je nadoknada koenzima Q10 učinkovita u terapiji miopatije uzrokovane statinima (3).

Čimbenici rizika od miopatije uzrokovane statinima – važnost interakcija s drugim lijekovima

Uzimanje drugih lijekova može farmakokinetičkim i farmakodinamskim interakcijama znatno povećati rizik od miopatije uzrokovane statinima. Načelno se može govoriti o tri skupine lijekova:

1. Inhibitori citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Ovdje valja naglasiti da je metabolički put svakog statina jedinstven, odnosno da različiti statini stupaju u različite farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima. Razlikuju se i prema potencijalu interakcija, a najveći je broj opisan zasićenjem enzima CYP3A4, koji je odgovoran za metabolizam nekoliko statina (4).

Načelno se statini prema farmakokinetičkim karakteristikama mogu podijeliti u tri skupine, kao što je prikazano na tablici 3.

Lijekovi čija primjena može povećati rizik od miopatije

TABLICA 2. Definicije tipova miopatija uzrokovanih statinima i odgovarajući epidemiološki podaci

Tipovi mišićne toksičnosti	Mialgija	Mionekroza	Rabdomioliza
Definicija	Osjećaj nelagode, osjetljivosti, boli i ukočenosti u mišićima, praćeno normalnom razinom CK (kreatin kinaze)	Porast CK u odnosu prema razini prije uvođenja statina ili u odnosu prema gornjoj granici normalnog raspona. Blaga: 3 – 10 ×, umjereni: 10 – 50 ×, teška: > 50 ×	Mionekroza praćena mioglobinurijom ili povišenjem serumskog kreatinina za barem 44 μmol/l
Epidemiološki podaci	Kod bolesnika koji su liječeni atorvastatinom 80 mg na dan incidencija mialgija iznosila je 9,3% naspram 4,6% uz placebo	Incidencija povišenja CK > 10 ×, praćena mišićnim simptomima, javljala se u oko 0,5% bolesnika u velikim kliničkim ispitivanjima	U velikim kliničkim ispitivanjima slučajevi rabdomiolize zabilježeni su samo u bolesnika s praćenim čimbenicima rizika, odnosno u bolesnika koji su uzimali lijekove što ulaze u farmakokinetičke interakcije sa statinima, npr., ciklosporin, inhibitore proteaze, gemfibrozil, makrolide, azole, digitalis, varfarin. Incidencija rabdomiolize u jednoj se velikoj studiji na 252.460 bolesnika kretala oko 0,44 na 10.000 pacijenata/godina

TABLICA 3. Podjela statina s obzirom na farmakokinetičke karakteristike

STATINI	LIPOFILNI STATINI	HIDROFILNI STATINI	
	simvastatin, lovastatin te u manjoj mjeri atorvastatin	fluvastatin	rosuvastatin, pravastatin
Dominantni metabolički put	CYP3A4	CYP2C9	U manjoj se mjeri oslanjaju na metabolizam putem sustava citokroma P450

uzrokovane statinima uz simvastatin, lovastatin i u manjoj mjeri atorvastatin uključuju one koji inhibiraju i/ili se metaboliziraju putem CYP3A4 te na taj način usporavaju metabolizam navedenih statina i/ili se natječu sa statinima za isti enzimski sustav.

Klinički važni inhibitori CYP3A4 jesu makrolidi (klaritromicin i eritromicin, ali ne i azitromicin), azoli (itrakonazol, flukonazol, ketokonazol), inhibitori proteaze (ritonavir), nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem), amiodaron i ciklosporin. Iako je ciklosporin inhibitor i CYP2C9, sigurnom se pokazala njegova primjena s fluvastatinom do doze od 40 mg na dan (4).

S obzirom na sažetke opisa svojstava lijekova, istodobna primjena simvastatina i lovastatina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kontraindicirana je.

Kao primjer lijeka koji se metabolizira putem CYP3A4, ali ga ne inhibira, odnosno djeluje kao kompetitivni supstrat, može se navesti amlodipin. Maksimalna dopuštena doza simvastatina u kombinaciji s amlodipinom jest 20 mg na dan (5).

Fluvastatin se metabolizira preko CYP2C9 i ujedno je njegov inhibitor. Zbog tog razloga fluvastatin povisuje koncentraciju lijekova koji se metaboliziraju ovim putem, što je posebno važno kod lijekova s malenom terapijskom širinom, primjerice, varfarina, ili kod lijekova s mogućom jakom toksičnošću zbog povišene koncentracije, primjerice, glibenklamida i glimepirida. Rosuvastatin i pravastatin uvršteni su u tzv. hidrofilne statine te njihov metabolizam putem sustava citokroma P450 nije znatan i stoga imaju manji potencijal interakcija s drugim lijekovima od ostalih statina.

- Fibrate prati rizik od javljanja miopatija. U kombinaciji sa statinima primjena fenofibrata pokazala se sigurnijom od primjene gemfibrozila. Lipofilni statini prije izlučivanja putem bubrega podliježu procesu glukuronidacije koju znatno inhibira gemfibrozil, ali ne i fenofibrat.
- Lijekovi koji imaju potencijal toksičnog učinka na skeletne mišiće jesu glukokortikoidi, kolhicin, ciklosporin, daptomicin itd. (4).

Ima li razlika među statinima s obzirom na rizik od javljanja miopatija?

Načelno vrijedi pravilo da rizik od miopatije raste s dozom statina. Stoga treba uvijek primjenjivati najnižu učinkovitu

dozu. Tako je, npr., uz simvastatin rizik od javljanja miozitisa 15 puta veći pri dozi od 80 mg na dan nego pri dozi od 20 mg na dan, ali je i dalje nizak, odnosno kreće se oko 0,3%. U svezi s interakcijama s drugim lijekovima u svakog bolesnika treba individualno procijeniti prikladnost primjene statina. Statini se međusobno razlikuju i s obzirom na intrinzički potencijal izazivanja miopatije. Na temelju analiza na velikom broju bolesnika može se konstatirati da stariji statini poput pravastatina i fluvastatina imaju manji rizik od javljanja miopatija i rabdomiolize od ostalih statina. Osim manjeg rizika od direktne toksičnosti ovi statini imaju i manji potencijal interakcija s drugim lijekovima (6).

Utjecaj karakteristika bolesnika s obzirom na rizik od javljanja miopatije uzrokovane statinima

Za određene karakteristike bolesnika poznato je da povećavaju rizik od miopatije uz primjenu statina. One uključuju stariju životnu dob, kroničnu bolest bubrega i opstruktivnu bolest jetre. Miopatija se može javiti i nakon uvođenja statina u terapiju bolesnika s hipotireozom te se stoga preporučuje prije uvođenja statina u terapiju odrediti TSH (7).

Kliničke karakteristike miopatije uzrokovane statinima

Kliničku sliku miopatije uzrokovane statinima karakteriziraju bol i/ili slabost proksimalnih skeletnih mišića. Zahvaćenost mišića je simetrična, a može doći i do osjetljivosti mišića na palpaciju. Bolesnici mogu imati teškoće u aktivnostima poput ustajanja iz sjedećeg položaja, penjanja uza stube i rada s rukama iznad glave. Uz navedene simptome u nekih je bolesnika prisutan porast kreatin kinaze (CK). Do razvoja kliničke slike može doći bilo kada tijekom terapije statinima, ali najkarakterističnija je pojava simptoma nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja (6).

Postavljanje dijagnoze

Bolesnike koji se liječe statinima valja uputiti da obrate pozornost na simptome boli i/ili slabosti mišića. Dijagnoza miopatije uzrokovane statinima temelji se stoga na dobro uzetoj anamnezi u smislu pojave gore navedenih simptoma/znakova nakon uvođenja terapije statinom ili uvođenja nekoga drugog lijeka koji ulazi u farmakokinetiku ili farmakodinamsku interakciju sa statinom. Dijagnozu potvrđuje porast CK u odnosu prema razini prije uvođenja terapije

je. Oporavak bolesnika nakon prekidanja uzimanja statina također potvrđuje dijagnozu. Valja naglasiti da normalna razina CK ne isključuje mogućnost toksičnog učinka statina na skeletne mišiće. Radi mogućnosti usporedbe u svakog bolesnika prije uvođenja statina u terapiju preporučuje se odrediti CK, a rutinsko se praćenje u asimptomatskih bolesnika ne preporučuje.

Diferencijalnodijagnostički valja misliti i na druge moguće uzroke boli i/ili slabosti mišića poput pretjerane tjelovježbe, hipotireoze i fibromialgije (4, 6).

Zbrinjavanje bolesnika

Kako je prethodno navedeno bolesnike koji su na terapiji statinima valja upozoriti da jave simptome boli i/ili slabosti mišića. Kod bolesnika sa znatnom toksičnošću treba odmah prekinuti terapiju, uključujući i one s CK > 10 × iznad gornje granice normalnog raspona. Kod navedenog porasta CK obilna će hidracija pospješiti izlučivanje mioglobina i smanjiti rizik od oštećenja bubrežne funkcije.

Kod gotovo svih bolesnika nakon prekida terapije statinima dolazi do prestanka simptoma, iako za potpuni oporavak može katkad biti potrebno i nekoliko mjeseci. Aktivna terapija potrebna je samo u bolesnika s rabdomiolizom.

Nakon prestanka simptoma i normalizacije CK savjetuje se ovaj pristup prije eventualnoga ponovnog uvođenja statina u terapiju, uz pažljivo praćenje CK:

1. Potrebno je isključiti interakciju s lijekovima kao moguću uzrok miopatije. Ako je interakcija bila vjerojatni uzrok miopatije, promjena terapije u statin koji se metabolizira drugačijim putem može razriješiti problem.
2. Proveriti druge moguće uzroke miopatije poput hipotireoze i manjka vitamina D. Prema rezultatima nekih istraživanja, niska razina vitamina D predisponirajući je čimbenik za miopatiju uzrokovanu statinima.
3. Ako su isključeni faktori pod 1) i 2), može se pokušati s primjenom nekog statina s manjim potencijalom izazivanja miopatije poput pravastatina i fluvastatina.
4. Ako navedene strategije ne dovedu do poboljšanja, može se pokušati s režimom primjene statina svaki drugi dan. Iako nije idealno, takvo doziranje može poboljšati podnošljivost, a i dalje do određene mjere smanjivati kardiovaskularni rizik.

Ako se radilo o rabdomiolizi, valja izbjegavati ponovnu primjenu bilo kojeg statina osim ako je rabdomioliza imala jasan i reverzibilan uzrok, npr., klinički važnu interakciju s nekim drugim lijekom (4, 6).

Nuspojave vezane za jetru

Posljednjih godina mijenja se preporuka o potrebi praćenja razine transaminaza u bolesnika na terapiji statinima. Iako se u mnogim Sažecima opisa svojstava lijeka preporučuje rutinsko određivanje transaminaza prije započinjanja tera-

pije i zatim tri mjeseca nakon početka terapije, u preporukama stručnih društava navodi se da ono nije potrebno u bolesnika koji primaju statine (1, 5, 7 – 10). FDA je 2012. godine promijenila svoje preporuke te se određivanje transaminaza savjetuje samo prije početka primjene statina, a nakon toga ih ne treba rutinski pratiti, već samo u slučaju kliničke indikacije (11). Kao obrazloženje se navodi činjenica da je klinički bitno oštećenje jetre uzrokovano statinima izrazito rijetko i nepredvidivo te da praksa rutinskog određivanja transaminaza ne dovodi do prepoznavanja i/ili prevencije klinički važnog oštećenja jetre. U kliničkim ispitivanjima opaža se porast transaminaza u 0,5 – 3% osoba na terapiji statinima (7). Izgleda da incidencija tog porasta nije bitno veća nego uz primjenu placeba. Tako je u metaanalizi 35 randomiziranih kliničkih ispitivanja uočeno da terapija statinima pridonosi s 4,2 dodatna slučaja povišenja jetrenih enzima na 1000 bolesnika u odnosu prema placebo. Do porasta transaminaza došlo je kod 481 od 35.206 bolesnika uz terapiju statinom (1,4%) te kod 301 od 26.978 bolesnika na placebo (1,1%), što je statistički značajno, ali se postavlja pitanje kliničke važnosti (12). Porast transaminaza ovisan je o dozi i do njega dolazi uglavnom u prva tri mjeseca terapije. Dokazi da je blagi porast transaminaza klinički važan ne postoje, a osim toga je i reverzibilan, odnosno nakon prekida terapije dolazi do normalizacije transaminaza (8). Porast njihove aktivnosti uz primjenu statina asimptomatski je i smatra se da je uzrokovan indukcijom enzima u hepatocitima, a ne hepatotoksičnim djelovanjem statina (13). Ako dođe do porasta transaminaza 1 – 3 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nije potrebno prekidati terapiju. Pri porastu 3 puta iznad gornje granice preporučuje se prije ukidanja statina prvo isključiti ili potvrditi druge uzroke oštećenja jetre. Ako navedeni porast i nadalje traje, valja promijeniti statin ili sniziti njegovu dozu. Teško klinički važno oštećenje jetre vrlo je rijetko i nema dokaza da je češće nego uz placebo (8). Slično kao kod utjecaja statina na skeletne mišiće i kod znatnog porasta transaminaza mogu veliku važnost imati interakcije statina s drugim lijekovima. Tako je u jednom istraživanju na 23.000 bolesnika u njih 17 (0,1%) nađen porast ALT-a 10 puta veći od gornje granice normalnog raspona zbog terapije statinima, a od njih je čak 13 bilo udruženo s interakcijama s lijekovima (14).

Druge nuspojave statina

Statini mogu dovesti do proteinurije mehanizmom inhibicije tubularne reapsorpcije proteina male molekularne mase, ali se navedena nuspojava načelno smatra benignom. Prema rezultatima nekih istraživanja, uz terapiju rosuvastatinom opisuje se i smanjenje progresije kronične bolesti bubrega (15, 16). U bolesnika s teškim bubrežnim zatajivanjem statini prvog izbora su atorvastatin i fluvastatin (nije potrebna prilagodba doze).

Iako postoje publicirani izvještaji o mogućem negativnom utjecaju statina na kognitivnu funkciju, rezultati sustavnog pregleda iz 2015. godine to ne potvrđuju (17). Ipak, takve se nuspojave ne mogu potpuno isključiti, opažene su kao reverzibilne te možda povezane uz primjenu lipofilnih statina. Ako do otežanog pamćenja dođe nakon uvođenja lipofilnog statina u terapiju (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin), može se pokušati promijeniti terapiju u hidrofilni statin (pravastatin ili rosuvastatin) (18). Također valja naglasiti da ni ovdje rezultati raznih istraživanja nisu jednoznačni te da postoje izvještaji o mogućem zaštitnom djelovanju statina u smislu smanjenja rizika od demencije. Nema uvjerljivih dokaza o eventualnom kancerogenom djelovanju statina.

Prema rezultatima metaanalize 13 studija iz 2010. godine na ukupno 91.140 bolesnika, statini minimalno povećavaju rizik obolijevanja od dijabetesa (OR incidencije dijabetesa 1,09; 95%-tni CI 1,02 – 1,17). Bez obzira na navedeno, statini dovode do smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (19). Rizik raste s dozom statina te se procjenjuje da će intenzivna terapija statinima (npr., atorvastatinom 10 mg) na 1000 bolesnika dovesti do 5 – 10 no-

vih slučajeva dijabetesa (20). Povezanost s dozom statina odnosno intenzitetom terapije dovodi do zaključka da se radi o nuspojavama tipa A koje su vezane za mehanizam djelovanja statina.

Zaključak

Statini su temeljni lijekovi za snižavanje razine LDL-kolesterola te dovode do smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. To su sigurni i učinkoviti lijekovi, a među važnije nuspojave spadaju one vezane za skeletne mišiće. Teška oštećenja mišića poput rhabdomiolize javljaju se vrlo rijetko, a najčešće zbog usporene eliminacije statina uzrokovane interakcijom s drugim lijekovima. Kako bi se smanjio rizik od miopatije, valja odabrati najsigurniji statin (u kontekstu ostale terapije koju bolesnik prima) i primjenjivati ga u najnižoj učinkovitoj dozi. Također je potrebno odrediti CK prije početka terapije i upoznati bolesnike s ovom nuspojavom. Prema novijim preporukama, nisu potrebne rutinske kontrole transaminaza tijekom liječenja statinima. Rizik od nuspojava vezanih za skeletne mišiće, jetru i razvoj dijabetesa raste s dozom statina pa se preporučuje rabiti najnižu učinkovitu dozu.

LITERATURA

1. Atorvox. Sažetak opisa svojstava lijeka. Datum revizije teksta: siječanj 2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Atorvox-10-mg-filmom-obložene-tablete/8411/>. Datum pristupa: 2. 5. 2017.
2. Catapano AL, Graham I i sur. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999–3058.
3. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J* 2010;10:16–21.
4. Medusobne razlike u nuspojavama i interakcijama lijekova iz skupine inhibitora HGM CoA reduktaze (statini). Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2006/Medusobne-razlike-u-nuspojavama-i-interakcijama-lijekova-iz-skupine-inhibitora-HGM-CoA-reduktaze-statini/97/>. Datum pristupa: 2. 5. 2017.
5. Stalex. Sažetak opisa svojstava lijeka. Datum revizije teksta: siječanj 2016. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Stalex-10-mg-filmom-obložene-tablete/12310/>. Datum pristupa: 2. 5. 2017.
6. Rosenson RS, Baker SK. Statin myopathy. *Up To Date database*. Datum pristupa: 1. 5. 2017.
7. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. *Up To Date database*. Topic 4564 Version 58.0. Datum pristupa: 1. 5. 2017.
8. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C–81C.
9. 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;360:7–22.
10. Gotto AM Jr. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. *Arch Intern Med* 2003;163:657–9.
11. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. Datum pristupa: 1. 5. 2017.
12. Kashani A, Phillips CO, Foody JM i sur. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788–97.
13. Reiner Ž. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. *Medicus* 2003;12:85–90.
14. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG i sur. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118:618–24.

15. Vidt DG, Cressman MD, Harris S i sur. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52–60.
16. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F i sur. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258–65.
17. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ i sur. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348–58.
18. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother* 2012;46:549–57.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM i sur. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
20. Collins R, Reith C, Emberson J i sur. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532–61.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dr. sc. Luka Bielen, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Šalata 3, 10000 Zagreb
e-mail: luka.bielen@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. 4. 2017./April 11, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

8. 5. 2017./May 8, 2017

