

Prehľad liekových interakcií a rizík statínovej liečby

The review of drug interactions and risks of statin therapy

Jana Sirotiaková

Interné oddelenie NsP, Levice

✉ doc. MUDr. Jana Sirotiaková, PhD. | jana.sirotiakova@nsplevice.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova

inhibitory HMG CoA reduktázy
liekové interakcie
statíny
riziko liečby

Key words

HMG CoA reductase inhibitors
drug interactions
statins
risk of the treatment

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received

12. 1. 2017

Prijaté po recenzii/

Prijato po recenzii/Accepted

30. 1. 2017

Abstrakt

Statíny (inhibitory HMG CoA reduktázy) patria v súčasnosti k najčastejšie používaným farmakologickým skupinám. V praxi sa uplatňujú predovšetkým ich významné hypolipidemické účinky, statíny sú vysoko účinné pri znižovaní plazmatických hladín celkového a LDL-cholesterolu, ktoré sú významným prediktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Okrem hypolipidemického účinku majú aj viaceré účinky pleiotrópne. Statíny majú vo všeobecnosti dobrú znášanlivosť, o čom svedčia aj výsledky početných významných klinických štúdií a metaanalytické vyhodnotenia. Frekvencia závažných nežiaducich účinkov je relatívne nízka, ale v prípade liečby rizikového pacienta môže dôjsť ku vzniku závažných poliekových poškodení. Skutočné riziko statínov nevyplýva iba z rizikového profilu ich molekúl, interakcií s inými liečivami, ale aj z podávania pacientom z rizikových skupín.

Abstract

During the recent years statins (HMG CoA reductase inhibitors) have gained one of the most important possessions in the field of pharmacotherapy. They exert primarily very good hypolipidemic properties with high impact on lowering both total and LDL-cholesterol, powerful predictors of cardiovascular morbidity and mortality. Statins are also well known for their pleiotropic effects and are overall considered to be well tolerated drugs, which have been verified by many controlled randomized clinical trials and meta-analysis. The frequency of clinically important serious adverse events is relatively low, but in patients at a high risk a serious drug induced damage may appear in case of drug treatment. The real risk of statins is related not only directly to the risk potential of the statin molecule but also to concomitant administration to risk groups of patients.

Úvod

Statíny (inhibitory HMG CoA reduktázy) si získali v ostatnom desaťročí nezastupiteľné miesto vo viacerých farmakologických postupoch a vďaka svojim tzv. pleiotropným účinkom majú široké uplatnenie v liečbe kardiovaskulárnych a metabolických ochorení. Statíny boli objavené v 70. rokoch minulého storočia a zaujali dôležité postavenie nielen v liečbe viacerých kardiovaskulárnych ochorení, ale aj v prevencii ich komplikácií.

Klinický význam statínov vyplýva z ich farmakologického mechanizmu účinku, sú predovšetkým vysoko účinnými hypolipidemikami. Pri liečbe statínmi dochádza k poklesu sérovej koncentrácie LDL-cholesterolu a k súčasnému zvyšovaniu hladín HDL-cholesterolu. Práve táto vlastnosť ich predurčuje v praxi k poklesu kardiovaskulárnej morbidity

a mortality, čo bolo dokázané vo veľkom množstve klinických štúdií, na základe ktorých sa odvíja ich odporúčanie pre klinickú prax (tab. 1) [1].

V liečbe kardiovaskulárnych a metabolických ochorení sa veľmi často využívajú tiež pleiotropné účinky statínov. Tento dôležitý farmakodynamický proces nie je závislý od ich hypolipidemického pôsobenia. K najvýznamnejším doposiaľ známym pleiotropným účinkom patrí ovplyvnenie biologickej dostupnosti oxidu dusnatého (NO), mobilizácia progenitorových endotelových buniek, pokles aktivity mitogénom aktivovanej proteínkinázy, lipooxygenázy 1 a taktiež pokles CRP. Svojím antiflogistickým účinkom môžu priaznivo ovplyvniť endotelovú dysfunkciu, a tým efektívne pôsobiť v prevencii a liečbe aterosklerózy [2,3].

V súčasnosti existuje veľké, až neprehľadné množstvo článkov zaoberajúcich sa problematikou statínov. Na jednej strane sú to odborné články, ktoré prinášajú pohľad na statínovú liečbu opierajúc sa o výsledky dôležitých klinických štúdií a poznatky z klinickej praxe. Na druhej strane sa stretávame s neodbornými (laickými) článkami, ktoré sú poväčšine publikované v populárnych časopisoch a cestou internetu. Tieto články často predstavujú statínovú liečbu z negatívneho pohľadu a ich skreslené a často nepravdivé informácie môžu vzbudzovať u pacientov pochybnosti o správnosti liečby statínmi. Musíme si uvedomiť, že tak ako každý iný liek, aj statínová liečba má svoje úskalía a môže byť sprevádzaná viacerými nežiaducimi účinkami. Statíny tvoria nehomogénnu skupinu liečiv, a preto pri ich zaradení do terapie je veľmi dôležité, aby boli zohľadňované farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti konkrétneho statínu. Skutočné riziko liečby statínmi nevyplýva iba priamo z rizikového potenciálu molekúl statínov, ale viac z profilu rizikových skupín pacientov. Zvýšená opatrnosť by mala byť samozrejmosťou pri liečbe rizikových pacientov. Cieľovou skupinou pre liečbu statínmi sú často pacienti polymorbídni a starší pacienti, pre ktorých je typické užívanie viacerých liečiv z rôznych farmakologických skupín. Súčasným trendom vo viacerých medicínskych odvetviach je kombinovaná liečba a liekové interakcie statínov s inými liečivami predstavujú významné riziko pri liečbe statínmi práve pre možnosť viacerých liekových interakcií, ktoré môžu mať aj veľmi závažný a nepriaznivý klinický priebeh. Najčastejšie liekové interakcie so statínmi sú uvedené v [tab. 2](#).

Atorvastatín, jeden z najviac používaných statínov v súčasnosti, je metabolizovaný cytochrómom P450 izoenzýmom 3A4. Interakcie môžu nastať pri podávaní atorvastatínu s inhibítormi tohto izoenzýmu. Medzi inhibítory P450 3A4 patrí cyklosporín, makrolidové antibiotiká vrátane erytromycínu a klaritromycínu, nefazodón a antimykotiká azolového typu vrátane itraconazolu. Súčasné podávanie týchto liečiv môže viesť ku zvýšeným koncentráciám atorvastatínu v plazme. Opatrnosť z hľadiska liekových interakcií vyžaduje najmä podávanie vysokých dávok atorvastatínu.

Najčastejšou potravinovou interakciou so statínmi predstavuje grapefruitová šťava. Táto obsahuje jednu alebo

viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 [4].

Rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Môžu sa však vyskytnúť interakcie s antagonistami vitamínu K, s perorálnymi kontraceptívami, azatanavirom a cyklosporínom [5].

Statíny a myopatia

Najväčším problémom pri liečbe všetkými prípravkami zo skupiny statínov je vznik myopatie (od myalgie až po rabdomyolýzu). Doposiaľ neboli jednoznačne objasnené mechanizmy a príčiny jej vzniku. Jedná sa o skupinovú efekt statínov. Rabdomyolýza môže vzniknúť pri liečbe akýmkoľvek statínom, a to kedykoľvek v jej priebehu [6]. Prodrómálne symptómy pri možnosti vzniku myopatie sú rôzne. Asi u 5 % pacientov sa v priebehu liečby statínmi vyskytujú bolesti svalstva a kĺbov, pri ktorých sa však významne nezvyšuje hladina kreatínkinázy (CK) [7,8]. U niektorých pacientov môže naopak dôjsť k vzostupu CK bez svalových ťažkostí [9]. Údaje o výskyte závažnej myopatie s bolesťami, svalovou slabosťou a únavou, ktoré sú sprevádzané zvýšením CK nad 10-násobok hornej hranice normy sú rôzne. Najčastejší výskyt závažných myopatií bol zaznamenaný pri liečbe cerivastatínom, v porovnaní s inými statínmi išlo o 16 až 80-krát vyšší výskyt. Najzávažnejšie prípady sa týkali kombinovanej liečby cerivastatínom s gemfibrozilom. Pre tento vysoký výskyt nežiaducich účinkov bol cerivastatín celosvetovo stiahnutý z trhu (deregistrovaný).

Pri vzniku myopatie spôsobenej statínovou liečbou zohrávajú úlohu viaceré faktory. Na prvom mieste je to dávka alebo zvýšenie plazmatických hladín statínov ako následok liekových respektíve potravinových interakcií. Postihnutí sú zvyčajne pacienti s viacerými chronickými ochoreniami, alebo pacienti, ktorí užívajú viaceré lieky súčasne. Do úvahy prichádzajú tiež farmakogenetické faktory, liekové interakcie na metabolickej úrovni a iné predispozičné faktory zo strany pacienta (napríklad genetický polymorfizmus štruktúry myoglobínu). Jednoznačne je potrebné

Tab. 1. Základné farmakodynamické vlastnosti statínov

statín	LDL-C (%)	TAG (%)	HDL-C (%)	dávkovanie (mg)	poznámka
lovastatín	34	16	8	20–80	prvý na trhu
simvastatín	25–40	12	12	10–80	jeden z najviac používaných
fluvastatín	24–30	10	8	20–80	najmenej interakcií
pravastatín	34	24	24	10–40	v súčasnosti nie je na trhu
atorvastatín	41–50	29	6–8	10–80	vysoká účinnosť
rosuvastatín	46–63	37–43	9,2–18,3	5–80	najnovší statín

brať do úvahy, že sa jedná o multifaktoriálnu genézu tohto nežiaduceho účinku statínov. V metaanalýze, pri ktorej sa hodnotil výskyt rabdomyolýzy u 170 000 pacientov liečených intenzívnou statínovou terapiou, bolo zaznamenaných celkovo 28 prípadov výskytu v aktívne liečených skupinách a 15 prípadov v kontrolných skupinách [10]. Väčšie riziko nárastu závažnej myotoxicity predstavovali pacienti, ktorí užívali v dennej dávke 80 mg simvastatínu. Podobné výsledky priniesla klinická štúdia SEARCH so simvastatínom. Na základe týchto nálezov bolo odporučené vyvarovať sa u nových pacientov liečby simvastatínom v aplikovanej dennej dávke 80 mg [11,12]. Vo vzťahu jednotlivých statínov k vzniku myopatií existujú určité molekulové rozdiely.

Najúčinnjšie statíny (atorvastatín a rosuvastatín) sú z hľadiska myotoxicity, ktorá bola dokumentovaná výsledkami viacerých klinických štúdií, porovnateľné. Je pravda, že v prípade atorvastatínu existuje väčšie množstvo dôkazov, ktoré deklarujú jeho bezpečnosť použitia, a to aj v prípadoch podávania vysokých dávok. Týka sa to aj rizikovejšej skupiny, akú predstavuje populácia starších pacientov [13]. Vzhľadom na to, že sa stále rozširuje spektrum pacientov, ktorí budú užívať statínovú liečbu, je potrebné myslieť aj na výskyt nežiaducich účinkov a liečbu a jej riziká posudzovať individuálne s ohľadom na konkrétneho pacienta. Symptómy svalového poškodenia je potrebné v bežnej klinickej praxi aktívne vyhľadávať. Ak sa vyskytnú, mala by byť liečba prerušená a po odznení klinických symptómov je možné pacientovi podať niektorý iný typ statínu. Mali by sme vyskúšať aspoň tri molekuly statínov. V tomto prípade je veľmi dôležitá spolupráca špecialistu s praktickým lekárom, ktorý má možnosť takýchto pacientov lepšie a častejšie monitorovať [14].

Pri laboratórnom vyšetrení sledujeme sérovú hodnotu kreatínkinázy (CK). Prvé vyšetrenie by sa malo realizovať

pred začatím statínovej liečby a potom vždy pri zvyšovaní dávky alebo pri klinických príznakoch svalového poškodenia [15]. Liečba statínom by mala byť prerušená pri asymptomatickom zvýšení CK nad 5-násobok horného limitu normálnej hodnoty. U pacienta s klinickými príznakmi myopatie by mala byť liečba prerušená alebo upravená bez ohľadu na aktivitu CK.

Statíny a diabetes

V posledných rokoch sa často stretávame s problematikou statínovej liečby, a to z hľadiska možného zvyšovania rizika vzniku diabetu. V roku 2010 bola publikovaná práca Sattar et al, ktorá prináša metaanalýzu z viacerých randomizovaných klinických štúdií, ktorá preukázala, že liečba statínom môže zvýšiť riziko vzniku diabetu 2. typu o 10 % [16].

Zatiaľ neexistuje jednoznačné vysvetlenie, akým mechanizmom dochádza k tomuto zvýšenému riziku vzniku diabetu. Posledné výskumy naznačujú, že hlavná príčina statínmi indukovaného diabetu spočíva v zhoršenej funkcii beta buniek pankreasu s následným znížením schopnosti pankreasu produkovať dostatočné množstvo inzulínu. Jedným z možných procesov je inhibícia transportérov glukózy a spomalenie produkcie ATP s následkom poklesu sekrécie inzulínu. Koncovým štádiom poškodenia beta buniek pankreasu môže byť apoptóza [17]. Toto riziko je vyššie u pacientov, ktorí majú ďalšie rizikové faktory pre vznik diabetu (napríklad metabolický syndróm alebo pozitívnu rodinnú anamnézu ohľadom výskytu diabetu, vysoký BMI) a tiež u tých, ktorí užívajú vysoké dávky statínov, najmä rosuvastatín. Je však potrebné zdôrazniť, že diabetogenný účinok majú všetky molekuly statínov. Rosuvastatínová štúdia JUPITER bola však prvá, ktorá na zvýšené riziko vzniku diabetu u pacientov užívajúcich statíny upozornila. V štúdiu JUPITER bola hlásená

Tab. 2. Najčastejšie liekové interakcie statínov

liek	výsledok	mechanizmus	klinický význam	poznámka
warfarín	krvácanie	CYP enzýmy	++	lovastatín simvastatín
gemfibrozil	myopatia rabdomyolýza	CYP3A4?	+++	najviac cerivastatín
niacín	ako fibráty	neznámy	+++	opis po lovastatíne
nefazodón	myopatia rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++	simvastatín lovastatín pravastatín cerivastatín
danazol	myopatia	neznámy	+++	lovastatín
azoly	myopatia rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	+++	lovastatín simvastatín
cyklosporín	myopatia rabdomyolýza	inhibícia CYP3A4	++++	lovastatín simvastatín
levotyrozín	zvýšený účinok tyreoidálnych hormónov	neznámy	++	monitorovanie hormonálnej terapie

celková frekvencia diabetes mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placebo, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6–6,9 mmol/l [18].

Faktormi zvyšujúcimi riziko vzniku diabetu sa tiež zaoberala analýza štúdií s vysoko dávkovaným atorvastatínom. V tejto analýze predstavovalo zvýšenie hodnôt glykémie nalačno najsilnejší prediktor zvyšujúci riziko s podávaním statínu, a to takmer 6-násobne. Na druhom mieste bolo zvýšené BMI spojené s 3-násobným nárastom rizika. Pacienti s hypertriglyceridémiou mali pri podávaní atorvastatínu 2-násobné riziko rozvoja diabetu oproti pacientom v placebovej skupine. V kategórii pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom však prospech liečby statínom jednoznačne prevyšoval toto riziko, a preto nie je dôvod prehodnocovať v praxi indikáciu statínov [19]. Je však dôležité všimnúť si príznakov zvýšeného rizika vzniku diabetu u pacientov liečených statínmi a starostlivo sledovať glukózovú homeostázu a súčasne zdôrazňovať dodržiavanie režimových opatrení podľa príslušných odporúčaní. Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať najmä pacientom v štádiu poruchy glukózovej tolerancie a zväziť súčasnú liečbu metformínom.

Statíny a nádorové ochorenia

Známe pozorovania z epidemiologických štúdií, ktoré dokladujú nepriamu úmernosť medzi koncentráciou cholesterolu v plazme a výskytom nádorových ochorení stále podnecujú diskusiu o možnom riziku statínovej terapie (aktívnym znižovaním plazmatických koncentrácií aterogenných lipidov) vo vzťahu k možnej kancerogenéze. Táto problematika sa stala súčasťou mnohých klinických štúdií, ktoré sa vo svojich dizajnoch venovali incidencii nádorových ochorení. Výsledky niektorých štúdií preukázali zvýšenie výskytu malignít pri statínovej terapii. Napríklad v pravastatínovej štúdií PROSPER autori zaznamenali u staršej populácie vyšší výskyt gastrointestinálnych tumorov [20].

V súčasnosti existuje dostatočné množstvo dôkazov na to, aby sme mohli konštatovať, že pri statínovej terapii nebolo zvýšené riziko maligných ochorení preukázané. Metaanalýza 27 klinických štúdií, ktorá zahŕňala viac ako 170 000 pacientov, publikovaná v roku 2012, preukázala, že ani u podskupiny dosahujúcej v liečbe statínom koncentráciu LDL-cholesterolu 1,3 mmol/l sa neobjavila zvýšená incidencia nádorových ochorení. Táto najväčšia metaanalýza preukázala, že statíny neznižujú riziko vzniku ani nezlepšujú prognózu žiadneho typu nádorového ochorenia [21]. V súčasnosti prevláda názor, že podávanie statínov (a s tým súvisiaci pokles plazmatických koncentrácií LDL-cholesterolu) má z hľadiska nádorových ochorení neutrálny charakter.

Statíny a pečenevé funkcie

Podľa správy, ktorú vydala FDA (Food and Drug Administration) roku 2012 po dôslednej analýze dostupných dát,

všetky v súčasnosti používané statíny majú veľmi nízke riziko závažnej hepatotoxicity, a preto vôbec neodporúča rutinné vyšetrovanie hepatálnych aminotransferáz u osôb liečených statínmi. Porovnanie dvoch najúčinnjších statínov poukazuje na mierne vyšší výskyt elevácie hladín aminotransferáz u skupiny pacientov užívajúcich atorvastatín oproti rosuvastatínu. V priamom porovnaní realizovanom v štúdií SATURN bol výskyt zvýšenia ALT (alanín – aminotransferáza) na viac ako 3-násobok horného limitu normy v atorvastatínovej skupine 2 % a 0,7 % u pacientov liečených rosuvastatínom [22]. Tento výsledok možno považovať za jednoznačný dôkaz, že použitie oboch najúčinnjších statínov možno z hľadiska hepatotoxicity považovať za bezpečné.

Metaanalýza štúdií, ktoré sledovali účinnosť a bezpečnosť statínovej liečby v porovnaní s tzv. „bežnou liečbou“, preukázala zvýšenie výskytu elevácie hladín transamináz, ktorý bol približne 4-krát častejší v skupine pacientov liečených intenzívnou liečbou. Aj v intenzívnych ramenách klinických štúdií bol vzostup hladín transamináz pozorovaný väčšinou u menej ako 4 % pacientov a prerušenie liečby z týchto dôvodov bolo vzácné [23].

Statíny a obličkové funkcie

Molekuly statínov sa vyznačujú tým, že sa líšia svojím pôsobením na ovplyvnenie obličkových funkcií. V súčasnosti je dobre známe, že rosuvastatín (najmä na začiatku liečby) môže spôsobiť mierny pokles glomerulovej filtrácie a zvýšiť podiel chorých s proteinúriou (najskôr tubulárneho pôvodu). Tomu odpovedá aj kontraindikácia podávania rosuvastatínu u pacientov s chronickým ochorením obličiek klasifikovaným stupňom 3 a viac (glomerulová filtrácia, e-GFR 30–59 ml/min a nižšia) [5]. Oproti tomu podávanie atorvastatínu možno považovať u tejto skupiny pacientov za bezpečné. Prítomnosť ochorenia obličiek alebo zvýšené riziko jeho vzniku môže byť teda kritériom, ktoré nám môže pomôcť pri rozhodovaní o typu statínovej liečby. Pokiaľ ide o vplyv statínov na obličkové funkcie a progresiu ich poklesu, táto bola sledovaná v mnohých klinických štúdiách, ktoré priniesli nie celkom jednoznačné závery. Väčšina klinických štúdií preukázala skôr priaznivý vplyv statínovej terapie hodnotený spomalením poklesu glomerulovej filtrácie pri porovnávaní skupín liečených statínom a placebo. Podobný bol aj pozorovaný vplyv statínovej liečby na výskyt proteinúrie. Záverom možno konštatovať, že podávanie statínov možno považovať z hľadiska ovplyvnenia funkcie obličiek za bezpečné [12,23].

Statíny a gravidita

Všetky statíny sú kontraindikované v gravidite. Stále sa však častejšie stretávame s tým, že sa gravidita posúva do neskoršieho veku oproti tomu, ako to bolo v minulosti, a tým sa zvyšuje používanie statínov vo fertilnom období, čo má za následok zvýšenie expozície statínovej liečby aj

počas gravidity. V kontraste s niektorými staršími publikáciami, ktoré upozorňovali na teratogénne účinky statínov, novšie observačné štúdie sa snažia túto problematiku opäť otvoriť a nájsť jednoznačnú odpoveď na možné riziko statínov pri užívaní počas gravidity. Skutočnosť, či sú statíny zodpovedné za kongenitálne anomálie alebo iné komplikácie v gravidite, ostáva aj naďalej dôležitou klinicko-farmakologickou otázkou. V roku 2016 publikovali americkí autori výsledky 16 klinických štúdií formou systematického prehľadu. Údaje z týchto observačných štúdií nezaznamenali zvýšenú prevalenciu kongenitálnych anomálií u žien, ktoré užívali počas gravidity statíny v porovnaní s kontrolnými skupinami gravidných žien z bežnej populácie. Výsledky týchto sledovaní podporujú závery, že statíny nie sú pravdepodobne teratogénne, ale pokiaľ nebude k dispozícii viacero jednoznačných údajov, statíny by sa nemali počas gravidity užívať [24].

Záver

Statíny sú v súčasnosti považované za jednu z najčastejšie používaných farmakoterapeutických skupín. Ich spotreba úmerne narastá s novými poznatkami o ich možnostiach použitia vo viacerých indikáciách, vo veľkej miere sa uplatňujú práve ich pleiotropné účinky. Aj keď ich možno zaradiť medzi látky s veľmi dobrou znášanlivosťou a širokým „terapeutickým oknom“, pri rozsiahлом používaní predovšetkým v rizikových skupín pacientov musíme mať na zreteli aj ich možné riziká a individuálne posudzovať pravdepodobnosť vzniku nežiaducich účinkov. Ide často o celoživotnú liečbu, a preto je na mieste jej klinický a laboratórny monitoring a taktiež posúdenie komplexnej liečby u daného pacienta, a to najmä z pohľadu liekových interakcií. Aj pri liečbe statínmi sa môže objaviť „syndróm z vynechania“ po náhlo prerušení liečby, a práve preto je pri liečbe statínmi dôležité dbať na dobrú kompliance, nakoľko prerušovanie terapie môže priniesť opačný efekt, a to vo forme zvýšenia morbidita a mortality.

Literatúra

1. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Racionálna liečba dyslipoproteinémii. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR 2005; 9(36): 1–6.
2. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002; 97(2): 105–116.
3. Pella D, Mechírová V, Rybár R et al. Pleiotropné účinky statínov. *Interná med* 2004; 4(4): 259–261.
4. Böger RH. Drug interaction of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(9): 369–382.
5. Gajdoš M. Rosuvastatin: nový inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A reductázy. *Interná med* 2003; 3(12): 753–754.
6. Murty M, McMorran M, Vu D. Statins : rhabdomyolysis and myopathy. *CMAJ* 2002; 166(1): 85–86; 90–91.
7. Frimer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001; 358(9291): 1383–1385.
8. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996; 14(1): 11–24.
9. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz NC et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins, *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 567–572.
10. [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): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
11. SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 Variants and statin-Induced Myopathy – A Genomewide Study. *N Engl. J Med* 2008; 359(8): 789–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>>.
12. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [28.2.2012]. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>>.
13. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D et al. Tolerability of atorvastatin in a population aged or 65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(2): 112–122.
14. Vrablík M. Co se děje v současnosti kolem statinů? *Remedia* 2013; 23(2): 151–154.
15. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.
16. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)>.
17. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 2011; 26(4):342–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283470359>>.
18. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380(9841): 565–571. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)>.
19. Waters DD, Ho JE, Boekholdt S et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 148–152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.042>.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346): 1623–1630.
21. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials on statin therapy. *PLoS One* 2012; 7(1): e29849. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029849>>.
22. Nicholls SJ, Borgman M, Nissen SE et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound : effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(6): 1119–1129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.570746>>.
23. Chan DK, O'Rourke F, Shen Q et al. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering therapy with statins. *Acta Neurol Scand* 2011; 124(3): 188–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01450.x>>.
24. Karalis DG, Hill AN, Clifton S et al. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016; 10(5): 1081–1090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.07.002>>.