

Bezpečnosť liečby statínmi

prof. MUDr. RNDr. Rudolf Pullmann, PhD.

Fakulta zdravotníctva KU v Ružomberku, Katedra laboratórných vyšetrovacích metód, Ružomberok

Pacienti užívajúci statíny majú pomerne veľké reziduálne riziko nepriaznivých účinkov. Jedným z možných vysvetlení tohto javu je veľká heterogenita odpovede na ich podanie v bežnej populácii. Statínová myopatia, ktorá sa prejavuje ako myalgia, myozitída a ako najťažší prejav rhabdomyolýza, je najčastejší nepriaznivý klinický prejav statínov. Jej prevencia, respektíve liečba, je v znížení dávkovania, vo vyhýbaní sa neúčtočnej polyfarmakoterapie, vo vyhýbaní sa súčasnej liečbe liekmi, ktoré majú identickú metabolickú cestu odbúravania. Jediným účinným prostriedkom je ukončenie liečby tam, kde je prítomná závažnejšia klinická symptomatológia i hepatálna či iná (ktorá je však veľmi zriedkavá). Klinicky významné lieky, ktoré interferujú s liečbou statínmi, sú fibráty, kalciové antagonisy, makrolidové antibiotiká, azolové antimykotiká, ale i grapefruitová šťava. Úplne nedávno US FDA vydala varovanie, že statíny môžu zvyšovať riziko diabetu a môžu zhoršovať glykemickú kontrolu u diabetikov, ale zatiaľ statínmi možno pokračovať u týchto pacientov v liečbe, ak sa starostlivo zväži riziko/benefit ich dlhodobého podávania.

Kľúčové slová: statíny, nepriaznivé účinky, bezpečná liečba.

Safety treatment with statins

A large amount of residual risk remains in patients treated with statins. One possible explanation of that adverse effects may be the heterogeneity of statin responsiveness within the human population. Statin myopathy manifested as myalgia, myositis and rhabdomyolysis is most frequent clinical adverse effect. The prevention involves the reduction of statin dose, avoiding polytherapy with drugs involved in the same metabolic pathway. Currently only effective treatment is discontinuation of statin use in patients affected by clinical symptomatology. Clinically important drug that interact with statins are fibrates, calcium antagonists, macrolide antibiotics,azole antifungal drugs, grapefruit juice. Statins now carry a US FDA warning that they may increase the risk of diabetes mellitus and may worsen glycemic control, but until further studies are done, statins should continue to be used on a careful assessment of risk and benefit!

Key words: statins, adverse effects, safety treatment.

Prakt. lekár., 2013; 3(4): 128–131

Úvod

Pri liečbe statínmi existuje nie bezvýznamné reziduálne riziko, s ktorým treba počítať pri ich preskripcii. Heterogenita odpovede organizmu na ich podanie je pomerne veľká.

Je charakterizovaná aj farmakologickými vlastnosťami statínov a ich odlišnosťou, ako aj širokou individuálnou odpoveďou po ich aplikácii. Daná je:

- priaznivým účinkom statínov na metabolismus lipoproteínov (najmä redukciu LDL-C);
- odpoveďou na liečbu vyjadrenú pojmom klinického benefitu, ktorý je daný pleiotropným efektom, nezávislým od lipoproteínovej odpovede, kde v rámci relatívnej rozsiahlej palety účinkov prevažuje protizápalový antiaterosklerotický efekt, ktorý sa prejavuje znížením koncentrácie CRP;
- nepriaznivými účinkami pripisovanými statínom, ktoré vyplývajú hlavne z ich mocného zásahu na mevalonátovej ceste syntézy cholesterolu (1).

Metabolická i klinická odpoveď na liečbu je aspoň spolovice určovaná geneticky:

- genetickými vplyvmi na samotnú koncentráciu lipidov

Genetické vplyvy sú pomerne z veľkej časti zodpovedné za interindividuálnu variáciu LDL-C. Pri celogenómovom skenovaní (GWAS) sa identifikoval

valo až 95 genetických lokusov, ktoré sú asociované s lipoproteínmi (priamo s koncentráciou LDL-C 37 lokusov 32 lokusov s koncentráciou TAG)(2).

- genetickými vplyvmi modulujúcimi celkovú metabolickú odpoveď organizmu na statíny vedúcimi k redukcii LDL-C, ale zároveň aj k prípadným interferenciám s inými liekovými či environmentálnymi (napríklad výživovými) zásahmi.

Prvý statín (lovastatín) na liečbu hypercholesterolémie bol uvoľnený na podanie v roku 1987. Dnes sú statíny jedným z najčastejších predpisovaných liekov vôbec.

HMG-CoA reduktáza je rate-limiting enzým syntézy cholesterolu v pečeni a inými tkanivami. Mechanizmom kompetitívnej inhibície statíny znižujú množstvo cholesterolu v hepatocyte a stimujú expresiu receptorov pre LDL-C; týmto mechanizmom prispievajú k znižovaniu cholesterolu v krvi.

Na farmaceutickom trhu u nás je 7 produktov: atorvastatín, fluvastatín, lovastatín a lovastatín s predĺženým účinkom, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín. Líšia sa farmakodynamickými vlastnosťami (napríklad lipofiliou či hydrofiliou, afinitou k rôznym formám cytochrómu P450 a ich fenotypom, respektíve poddriedam), inhibítormi/induktormi a pod. Ďalej existujú kombinované produkty (prevažne v zahraničí) (3):

- lovastatín/niacín (variácia s predĺženým účinkom);

- simvastatín/niacín (variácia s predĺženým účinkom);
- simvastatín/ezetimib);
- atorvastatín-amlopín.

Podávanie kombinovaných preparátov, ale aj kombinácia liekov môže rozširovať spektrum nežiaducich účinkov, niekedy ťažšie navzájom diferencovateľných (4, 5).

Celú metabolickú cestu cholesterolu – jeho syntézu a metabolizáciu (degradáciu) – zhruba možno rozdeliť na:

- biosyntézu cholesterolu;
- transkripciu reguláciu homeostázy cholesterolu;
- esterifikáciu cholesterolu a hydrolýzu jeho esterov;
- absorpciu cholesterolu (lipidy, lipoproteíny);
- metabolizmus žlčových kyselín;
- tvorbu steroidných (terpenoidných) hormónov

Zásah statínov na metabolickej ceste je znázornený na obrázku 1 (4, 6).

Mevalonát pôsobí nielen ako prekurzor cholesterolu, ale aj ako prekurzor non-steroidných izoprenoidov, akými sú koenzým Q₁₀, hem-A, farnezylypyrofosfát (FPP) a geranylpyrofosfát (GPPPP). Tieto intermediáty metabolickej cesty ovplyvňujú benefity, ale aj riziká statínov.

Izoprenoidy FPP a GGPP sú dôležitými „vedľajšími produktmi“ HMG-CoA cesty. Sú to dôležité zlož-

ky proteínovej izoprenylácie alebo lipidácie – posttranslačného modifikačného procesu, v ktorom sa hydrofobické molekuly naviažu na proteíny bunkových membrán a takto ich aktivujú. Posttranslačný proces prenylácie je potrebný na funkciu malých G proteínov vrátane geranyl-geranylácie Rho, Ras, Rab, ktoré sú potrebné na bunkovú signalizáciu, transdukciu a medzimembránové translokácie. Ide o posttranslačné modifikácie veľkého významu pre organizmus. Inhibícia HMG-CoA reductázy vedie k zníženej syntéze týchto izoprenoidných intermediátov ovplyvňujúcich izoprenyláciu niektorých bielkovín. Naopak, statíny podporujú dysprenyláciu (proteínová modifikácia alternatívnym procesom). Dva z najdôležitejších „postihnutých“ „proteínov“ sú malé GTPázy a lamíny. Dysprenylácia GTPáz má za následok vakuolizáciu myofibril, degeneráciu a napúčanie bunkových organel, a teda vedie k bunkovej smrti. Zníženie izoprenylácie proteínov zvyšuje aj koncentráciu cytosolického vápnika a aktivuje kaspázu-3, čo vedie k bunkovej smrti. Úloha izoprenoidov pri statínom indukovanej myopatii môže mať terapeutický dosah (prevencia apoptózy pri myopatiách podávaním izoprenoidov) (7).

Statíny nepriaznivo ovplyvňujú aj syntézu selenoproteínov (medzi selenoproteíny patria napríklad glutathionperoxydázy, thioredoxinreduktázy a ďalšie dve desiatky proteínov, zväčša sa podieľajúce na antioxidačnej ochrane). Môžu interferovať s biogenezou dolicholov, ktoré sa zúčastňujú v procesoch glykácie proteínov. Dolicholy pôsobia v troch glykozylačných cestách) (8, 9).

Súhrnom: okrem priaznivých LDL-C znižujúcich účinkov, ktoré majú statíny, existujú aj kvázi odvodené molekulárne mechanizmy a ich dôsledky spojené s ich použitím. Niektoré sa prejavujú ako priaznivé pleiotropné účinky, iné zase ako nežiaduce vedľajšie účinky (1, 10).

Pre tieto statínmí indukované vedľajšie a nežiaduce účinky existujú početné rizikové faktory, ktoré facilitujú ich manifestáciu. Tieto sú:

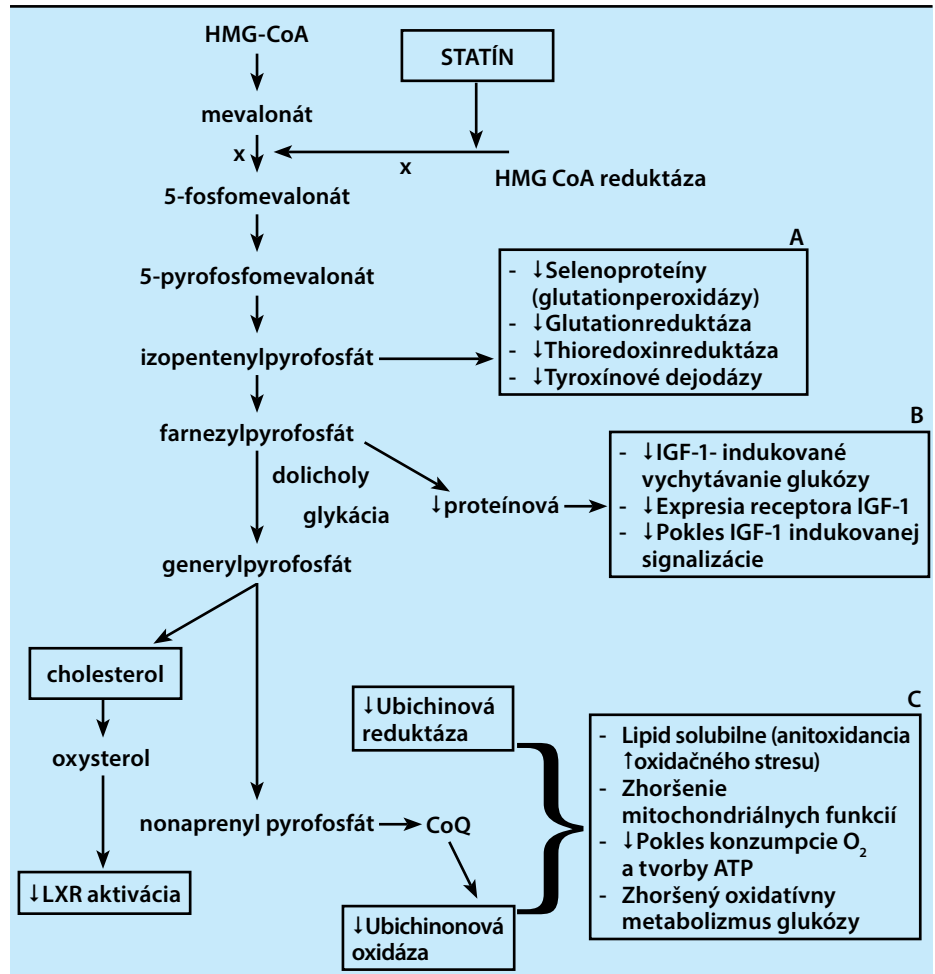
- závislé od pacienta – vek, genetická výbava
- závislé od statínov – statínový metabolizmus modulovaný cytochrómami CYP systému, liek – liekové interakcie a statínový transport cholesterolu

Pleiotropné efekty, ktoré sa klinicky a laboratórne prejavujú ako dôsledok uvedených biochemických procesov pri podávaní statínov, sú znázornené v tabuľke 1.

Vedľajšie účinky liečby statínmí

Najčastejšie a najznámejšie vedľajšie nežiaduce príčiny sú svalového a hepatálneho pôvodu. Ostatné podstatne zriedkavejšie vedľajšie účinky sú uvedené v tabuľke 2.

Obrázok 1. Mevalonátová cesta biosyntézy cholesterolu (modif. 6)



Tabuľka 1. Pleiotropné efekty statínov (9)

| Efekt | Benefit |
|--|---|
| Inhibícia trombocytov adhézia/agregácia znížená koncentrácia fibrinogénu znížená krvná viskozita | znížená trombotická odpoveď |
| Zvýšená syntéza NO uvoľnenie voľných radikálov zníženie syntézy endotelínu-1 inhibícia LDL oxidácie upregulácia endotelových progenitorových buniek | zlepšenie endotelovej dysfunkcie |
| zníženie počtu a aktivity zápalových buniek zníženie hladiny CRP | zníženie zápalových reakcií – spomalenie procesov aterogenézy |
| zníženie akumulácie cholesterolu makrofágmi zníženie tvorby metaloproteináz | stabilizácia aterosklerotických plakov (11) |

Najvýznamnejšie riziká liečby statínmí však, ako bolo spomenuté, sa týkajú svalového a pečeneového postihnutia.

Postihnutie svalstva

Je primárny nepriaznivý účinok statínov na sval. Na označenie nepriaznivého účinku statínov na svalstvo sa používajú podľa zhodného vyjadrenia ACC, AHA a NHLBI nasledovné termíny (13):

- myopatia – všeobecný názov pre ľubovoľné postihnutie svalu;

- myalgia – bolesti svalov alebo ich slabosť bez vzostupu aktivít CK;
- myositis – svalová symptomatológia spojená so vzostupom aktivít CK;

Presné mechanizmy vzniku myopatií nie sú úplne známe, pretože sa na ich prejavoch zúčastňujú početné patofyziologické regulačné mechanizmy. Uvádza sa porušená membránová excitabilita, porucha funkcie mitochondrií, deplécia ubiquinonu, poruchy homeostázy vápnika v bunke, facilitovaná indukcia apoptózy, ale najmä genetické príčiny. Ich biochemický,

Tabuľka 2. Nežiaduce účinky statínov ((7, 2, 10)

| | |
|--------------------|--|
| Neurologické | hemoragický ictus, (napriek nie celkom kompletným údajom benefit vysoko prevažuje nad rizikom periférna neuropatia: prejavy po 1 – 2 mes., po vysadení s. l. vymiznú kognitívne funkcie: zhoršenie zriedkavé, (veľké kontrolné štúdie nepotvrdzujú nepriaznivý efekt statínov) spánok – nespavosť, respektíve nočné mory |
| Kardiovaskulárne | cievna reaktivita: st. stimulujú vznik vaskulárnych CYP-2 – odvodených ROS * inaktíváciou NO LDL oxidabilita vyvolaná deficienciou a ubiquinonov |
| Imunologické | indukcia apoptózy * uvoľnenie i.c. antigénov (históny, nukleové kyseliny) tvorby autoproti látok * posun od Th1Ly sprostredkovanej bunkami k B- Th2 sprostredkovanej (humorálnej) imunitě |
| Metabolické | vplyv na inzulínovú senzitivitu: cez stimuláciu farenzyl a geranylfosfát transferázy, klesá inzulínová senzitivita a stúpa koncentrácia inzulínu, potvrdzuje sa diabetogénny efekt statínov |
| GI | zriedkavo: nauzea, dyspepsia, bolesti v epigastriu, hnačka alebo zápcha, žlčové kamene |
| Koža | zriedkavo: alopecia, raš, lichenoidný výsev, chronická urtikária a dermatografizmus |
| Oči | zriedkavo: vznik katarakty – prípadne urýchlenie jej priebehu, krvácania |
| Reprodukčné orgány | zriedkavo: erektilná dysfunkcia a pokles libida, (čo môže byť spôsobené aj základným KV ochorením a jeho liečbou gynekomastia |
| Pľúca | zriedkavo: intersticiálne pľúcne ochorenie |
| Krv | trombocytopenia a trombocitická trombocytopenická purpura |
| Obličky | intenzívna liečba statínmi nezhoršuje riziko vzniku renálnej insuficiencie u pacientov bez predchádzajúceho renálneho poškodenia. Vysoké dávky rosuvastatínu (80 mg/deň) vedú k proteinúrii i hematúrii (u diabetikov statíny znižujú makroalbuminúriu), účinnosť a bezpečnosť pri chronických obličkových ochoreniach je stále kontroverzná |

Tabuľka 3. Kombinovaná liečba rôznymi statínmi – interakcie (upravené podľa 10, 12)

| Statíny | CYP substrát | Cytochróm P3A4 | | Iné interakcie |
|---------------------------|--------------------------------------|--|--|--|
| | | inhibítory | induktory | |
| Lipofilné statíny | | | | |
| Atorvastatín | CYP3A4 | azolové antifungicidá (ketonazol, itraconazol) makrolidy (erytromycín, claritromycín) antidepresíva cyklosporín A kalciové antagonisy (mibefradil, diltiazem, verapamil) inhibítory proteáz midazolam mibefradil grapefruitová šťava tamoxifen amidaron | Fenytoín Thiazidenedionies Antidiabetiká | fibráty gemfibrozil P-glykoproteíny digoxín warfarín |
| Simvastatín | CYP3A4 | azolové antifungicidá (ketonazol, itraconazol) makrolidy (erytromycín, claritromycín) antidepresíva cyklosporín A kalciové antagonisy (mibefradil, diltiazem, verapamil) inhibítory proteáz midazolam mibefradil-kalciový antagonista grapefruitová šťava tamoxifen amidaron | Rifampicín Fenytoín | fibráty gemfibrozil P-glykoproteíny digoxín warfarín niacín |
| Fluvastatín | CYP2C9 | ketonazol flukonazol sulfafenazol blokátory kalciového kanála diclofenak | Rifampín Fenobarbital Fenytoín Troglitazon Glitazóny | fibráty niacín warfarín |
| Pitavastatín | Glukuronidácia CYP3A4 a CYP2C9 | antidepresíva (nefazodon) | Glitazóny | fibráty warfarín |
| Hydrofilné statíny | | | | |
| Rosuvastatín | CYP2C9 (< 10 %) a CYP2C19 menšie | ketonazol flukonazol sulfafenazol | Rifampicín Fenobarbital Fenytoín Troglitazon | fibráty digoxín warfarín |
| Pravastatín | sulfation | cyklosporín A | | fibráty gemfibrozil P-glykoproteíny niacín warfarín |

respektíve molekulárno-genetický podklad bol uvedený vyššie (14, 15).

Metaanalýzou sa potvrdila incidencia myopatií rádovo okolo 3 %. Závisí aj od použitého statínu a veľkosti jeho dávky. Nie je zvyčajne korelácia medzi vzostupom CK a klinickými prejavmi. Incidencia statínmi indukovanej svalovej toxicity je v randomizovaných kontrolovaných štúdiách nižšia ako v bežnej klinickej praxi. Za kritickú hodnotu pre rbdomyolýzu sa pokladá až 10-násobné zvýšenie aktivít CK.

Faktory zvyšujúce riziko vzniku statínovej myopatie (13), tabuľka 3.

- vek viac ako 70 rokov (najmä u žien)
- niektoré systémové ochorenia – napríklad chronická renálna insuficiencia, kardiálne zlyhávanie
- po transplantáciách
- polyfarmakoterapia i polypragmázia
- perioperačne špecificky pri súčasnom podaní liekov
- fibráty
- kyselina nikotínová
- cyklosporín
- azolové antifungálne lieky, ako je itraconazol, ketokonazol
- makrolidové antibiotiká – najmä erytromycín a klaritromycín
- proteázové inhibítory používané v liečbe infekcií HIV – atazanavir, ritonavir, lopinavir
- nefazodon – duálne sérotonínové antidepresívum (zatiaľ u nás neregistrované)
- diltiazem, verapamil
- amidaron
- grapefruitová šťava (v množstve okolo litra denne)
- chronický alkoholizmus

Z novších liekov môžu byť príznaky myozitidy pri súčasnom aplikovaní inhibítorov tyrozínkináz, (nie všetkých), napríklad po sunitinibe (pri liečbe karcinómu kolorekta, ale i iných karcinómov), ale nie po podaní imatinibu, dasatinibu. Po kombinácii erlotinibu (inhibitor EGF receptorovej tyrozínkinázy) so statínom boli opísané rbdomyolýzy (17):

- trabectedín (používaný v liečbe sarkómov);
- leflunomib (antreumatikum - inhibitor syntézy pyrimidinov), ktorý má navyše veľmi dlhý polčas (až 2 týždne!)
- daptomycín (antibiotikum);
- propofol (anestetikum).

Najväčším a najobávanejším prejavom svalového postihnutia je rbdomyolýza. Jej incidencia je pri novších statínoch nízka, závisí aj od veľkosti dávky i druhu statínu (napríklad pri rosuvastatíne je nižšia ako 1 : 1 x 10 x 6). Jej výskyt je z veľkej časti determinovaný geneticky.

V pozadí môže byť latentná vrodená porucha svalových enzýmov, ktorá sa demaskovala použitím statínu. Najčastejšie môže ísť o poruchu svalovej fosforylázy, fosfofruktokinázy, karnitínpalmytoyl-transferázy, myoadenylát deaminázy. Genetické defekty sa môžu teda týkať enzýmov glykolyzy, glykogenolýzy, pentózového cyklu, porušenej mitochondriálnej matrixovej cesty oxidácie mastných kyselín i cyklu kyseliny citrónovej (17). Hoci štúdie pomocou kandidátnych génov odhalili početné varianty modulujúcich statínovú farmakokinetiku, iba lókus (*SLCO1B1*) bol zatiaľ validovaný použitím genome-wide štúdií. Už bolo publikované aj odporúčanie na dávkovanie statínov na základe genetického vyšetrenia. Takéto odporúčania boli už publikované pre warfarín, klopidogrel, thiopuríny, abacavir, najnovšie aj pre simvastatín a pre chemoterapeutikum kapecitabín. V našom súbore rbdomyolýz – pri neprítomnosti spomínaných enzýmových defektov sa vyšetřovali aj ďalšie genetické polymorfizmy vrátane spomenutého OATP1B1 transportéra (názov génu *SLCO1B1*- (388AA/AG-521TT), ďalej cytochróm Cyp 2C9, Cyp 2C8, Cyp 3A/4 a konečne UGT1A1*2B. U každého sledovaného pacienta bol zistený aspoň jeden genetický významný polymorfizmus (18). Polymorfizmus *SLCO1B1* bol zistený u 17 % pacientov, čo potvrdzuje klinický význam snahy po personalizovanej statínovej liečbe.

Spoločnou a centrálnou črtou všetkých rbdomyolýz je pokles intracelulárneho ATP a defekty v hemostáze myoplazmového vápnika spojená s jeho zvýšením, do ktorého vyúsťia všetky spomenuté defekty. Súčasné indikácie statínov a vibrátov sú klinicky možné, ale vyžadujú starostlivé indikácie a dôsledné časté kontroly.

Záverom: každý prípad rbdomyolýzy by mal byť vyšetřený molekulárno-genetickou analýzou (19, 20).

Pečeňové poškodenie

Statíny inhibujú syntézu cholesterolu na mevalonátovej ceste predovšetkým v pečeni, preto nie je zvláštne, že sa často opisuje zvýšenie aktivít AST a ALT. Do úvahy prichádzajú 4 syndrómy potenciálneho poškodenia:

- akútne pečeňové zlyhanie
- obraz hepatitídy
- cholestázy
- tzv. transaminitídy

Najčastejšie sa vyskytuje syndróm len ľahkého zvýšenia aktivít oboch enzýmov (do trojnásobného ich zvýšenia mierne nad horný referenčný interval), ktorý sa polyslangovo v anglosaskej literatúre označuje ako transaminitis. Nie je špecifická len pre statíny. Toto zvýšenie je závislé od dávky a je porovnateľné medzi jednotlivými statínmi. Väčšinou sa objavuje

medzi 3. – 6. mesiacom od začatia liečby. Je reverzibilné, pri znížení, respektíve vysadení liečby a dokonca pri dlhotrvajúcej liečbe sa často spontánne upravuje. Nie sú prítomné žiadne iné klinické prejavy a ani neskoršie sa neobjavujú. Je prítomné asi u 1 % prípadov, asi 0,5 % má zvýšenie do trojnásobku horného referenčného limitu. Preto odporúčania FDA i NLA neobsahujú pokyn kontrolovať ich aktivity, pretože pacienti aj so zvýšenými bazálnymi aktivitami nemajú bezpodmienečne vyššie riziko hepatotoxicity po statínoch. V našich podmienkach sérové AST a ALT by mali byť vyšetřené pred nasadením liečby. Dôvodom je eventúalna prítomnosť non-alkoholového stukovatenia pečene, alkoholovej steatózy, respektíve steatofibrózy u obeznych, latentné toxické poškodenie, respektíve i latentnú hepatitídu C (3).

V prípade, že už bazálne vyšetřenie aktivít preukáže vyššie, teda signifikantné zvýšenie, podanie statínov môže zvyšovať obe transaminázy nad 10-násobok normy u 0,2 %, ale bez klinických neskorších následkov. Ak zvýšenie pretrváva aj po znížení dávkovania, respektíve zmene statínu pri 2- až 4-týždňových kontrolách, treba pátrať po inom ochorení pečene. Ak nedôjde k poklesu najmä tam, kde pred liečbou bolo prítomné pečeňové ochorenie, potom po určitom čase, na základe klinického posúdenia, možno podať statíny v redukovanej dávke za 2- až 4-týždňového monitorovania. Ak sa objaví vzostup vyšší ako trojnásobok horného intervalu, treba starostlivo pátrať po neliekovej príčine (autoimunitná hepatitída, alkohol a pod.) (20, 12).

Non-alkoholické stukovatenie pečene je pomerne častý nález a v rôznych populáciách postihuje 10 – 24 % pacientov. Toto ochorenie je pravdepodobne najčastejšou príčinou zvýšených aktivít oboch transamináz aj u nás. Títo pacienti sú zväčša rizikovní z vývoja koronárnej choroby a sú kandidátmi na liečbu statínmi (11). Pri bioptickom vyšetření sa nájde častejšie steatohepatitída. Podanie statínov nevedie k zhoršeniu pečeňového nálezu, aktivita pečeňových enzýmov sa normalizuje. Je prítomné variabilné zlepšenie v gradingu steatohepatitídy, ale zväčša žiadna zmena v stagingovom skóre fibrózy. Podanie lipofilných statínov u takýchto pacientov možno pokladať za bezpečné. U špecifických rizikových skupín, napríklad pacienti vyššieho veku, s multisystémovým ochorením, užívajúcich „rizikové lieky“, je rozhodujúce klinické posúdenie a sústavné periodické laboratórne monitorovanie (11). Benefit v prevencii koronárnych a mozgových príhod treba však vždy brať do úvahy (24).

Literatúra

1. Superko HR, Momariz KM, Li Z. Statins personalized. *Med Clin North Am* 2012; 96(1): 123–139.

2. Sirtori CL, Mombelli G, Triolo M, Laaksonen R. Critical response to statins: mechanisms of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012; 44: 412–432.

3. U.S Food and Drug Administration. Statin Drug Safety, Communication [online]. Available from www: <[http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety Information/Safety Alert](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety%20Information/SafetyAlert)>.

4. Debasish Maji, Shehla Saikh, Kumar Gaunav. Safety of statins. *Indian J Endocr Metab* 2013; 17: 636–646.

5. Tonkin M, Ishiguro A, Kaniwa N, et al. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25(2):122–133.

6. Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan: Základy všeobecnej a klinickej biochémie. *Balneotherma* 2014. In press; slov. preklad, 665. Textbook of biochemistry

7. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009; 4(3): 209–228.

8. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P, Saxena KK. Statin intolerance: now a solved problem *J Postgrad Med* 2011; 57(4): 321–328.

9. Vakilav C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 18–28.

10. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: Mechanism and management. *Diabetes Care* 2013; 36(Supl.2): 5325–5331.

11. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease - a perspective. *Drug Des Devel Ther* 2010; 9(4): 383–413.

12. Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician*. 2011; 83(6): 711–716. Review.

13. Rocco M. Statins and diabetes risk: fact, fiction and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(12): 883–893.

14. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid association statin safety task force. Muscle safety expert panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 69C–76C.

15. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10(3): 373–387.

16. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(6): 393–403.

17. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12(3): 335–339.

18. Pullmann R, Drobný M, Odalós I, Škřeňová M. Incidence of statin-induced rhabdomyolysis. Molecular genetic aspects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013; 34(5) in press.

19. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012; 159(3): 163–176.

20. Ghatak A, Faheem O, Thompson D. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* [online]. Available from www: <<http://atherosclerosis-journal.com/article/9150/09/009>>.

21. Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. *J Clin Lipidol* 2011; 5(6): 450–459.

22. Vasudevan AR, Hamirani YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin J Med*. 2005; 72(11): 990–993, 996–1001. Review.

23. Tomaszewski M, Stepien K, Tomaszewska J, Cyucywar J. Statin induced myopathies. *Pharmacological Rep* 2011; 63: 859–866.

24. Hennekens C, Drowos J. Statins: the high risk of discontinuation and large benefits of continuation. *Arch Med Sci* 2011; 6: 961–962.

prof. MUDr. RNDr. Rudolf Pullmann, PhD.

Fakulta zdravotníctva KU v Ružomberku,
Katedra laboratórných vyšetřovacích metód
Nám. A. Hlinku 48, 034 01 Ružomberok
rudolf.pullmann@ku.sk