

LA GESTIONE DELL'INTOLLERANZA ALLE STATINE

GIOVANNI PIGNA, MARCELLO ARCA

*Centro per l'Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche,
Sapienza Università di Roma, Roma*

SOMMARIO

Trials clinici di notevole entità hanno dimostrato che le statine sono efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità nella maggior parte dei soggetti affetti da fattori di rischio. Altresì la terapia con statine a breve e lungo termine è stata dimostrata essere sicura nella maggioranza di questi soggetti. Tuttavia nella pratica clinica ci si può imbattere in fenomeni di intolleranza alle statine. Gli effetti avversi più comunemente osservati sono sintomi muscolari, incremento dei livelli di creatinasi (CK) e delle aminotransferasi epatiche. Soprattutto la mialgia (dolore muscolare con o senza incremento di CK sierica) ed un anomalo aumento degli enzimi epatici costituiscono circa i due-terzi degli eventi avversi durante terapia con statine. Questi fenomeni spesso contribuiscono a far ridurre l'aderenza alle terapie da parte dei pazienti coinvolti e, di conseguenza, i benefici in termini di prevenzione cardiovascolare. Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle diverse statine così come le caratteristiche individuali dei pazienti concorrono già come fattori di rischio per sviluppare effetti avversi alla terapia; esplorando la letteratura si osserva comunque un crescente interesse anche su fattori genetici che possano spiegare l'associazione della miopatia con l'uso di statine. Sono stati proposti in letteratura molti approcci differenti per gestire le intolleranze alla terapia con statine ma non esiste un documento di consenso basato su evidenze cliniche probabilmente perché mancano trials dedicati. Pertanto potrebbe essere utile rivedere le procedure per accertare e gestire queste intolleranze. Il primo passo nella gestione dei pazienti definiti intolleranti è quello di documentare che l'effetto avverso sia realmente associato alla statina. Successivamente si può decidere la riduzione della terapia a dosaggi più bassi oppure la sostituzione con altra statina a metabolismo differente. Altre opzioni sono basse dosi di statine a lunga emivita da somministrare a giorni alterni o due volte a settimana e, infine, adoperare nutraceutici ovvero vegetali con proprietà ipolipemizzanti. Per questi composti è opportuno decidere dopo attenta valutazione clinica del paziente perché non sono stati ancora effettuati studi che ne dimostrino benefici in termini di prevenzione cardiovascolare.

Parole chiave: XXXXXXXXXXXX.

Introduzione

I farmaci ipolipemizzanti rappresentano uno dei principali strumenti per realizzare

un'efficace prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) (1, 2). Le statine, i farmaci ipolipemizzanti che agiscono attraverso l'inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi, costituiscono i farmaci di prima scelta nella prevenzione delle MCV.

Esse sono molto efficaci nel ridurre le lipoproteine aterogene LDL e si sono dimostrate essere sicure e generalmente ben tollerate nella maggior parte dei

Indirizzo per la corrispondenza

Giovanni Pigna
Dip. di Medicina Interna e Specialità Mediche
Sapienza Università di Roma
Azienda Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma, Italy
E-mail: giovannipigna@virgilio.it

pazienti (3). Tuttavia le statine non sono immuni da effetti avversi (EA) che sono rappresentati principalmente da mialgie accompagnate o meno ad aumento della creatinfosfochinasi (CPK) e manifestazioni di epatotossicità documentati da un aumento delle transaminasi (aspartato aminotransferasi o AST ed alaninamino-transferasi o ALT) (4).

Il rischio di questi EA è spesso un motivo di timore per il medico e di apprensione per il paziente tanto da rappresentare un fattore che limita l'uso di questi farmaci. È opportuno quindi che il medico sia perfettamente consapevole degli EA associati all'uso delle statine e soprattutto sia preparato a gestire in modo corretto i pazienti che dovessero manifestarli.

Pertanto lo scopo di questo articolo sarà quello, non solo di provare a definire la dimensione epidemiologica rappresentata dagli EA legati all'uso delle statine, ma soprattutto di offrire alcune possibili strategie di gestione, frutto della rivisitazione dei dati in letteratura, dei pazienti intolleranti alle statine.

L'intolleranza alle statine: la dimensione del problema

Diverse meta-analisi hanno documentato l'incidenza di EA in corso di terapia con statine (5) potendo concludere che, in realtà, essi risultavano confinati in una bassa percentuale di casi sia per la miopatia, incluso i casi di rabdomiolisi (6), sia per la tossicità epatica (7).

Già i dati del registro AERS (Adverse Event Reporting System) della FDA contenuti nel database aggiornato al 2002 documentavano l'incidenza di 0,38 casi di miopatia e 1,07 casi di rabdomiolisi per milione di prescrizioni di statine. Nello studio di Law et al. (6) risulta che l'incidenza di miopatia (definita come aumento del

CPK >5 x ULN) era di 195 casi su 100.000 pazienti-anno mentre quella di rabdomiolisi era di 1,6 casi su 100.000 pazienti-anno.

Dal momento che i dati raccolti dai sistemi di sorveglianza degli EA basata su registri ufficiali possono essere limitati dal fatto che molti eventi possano non essere riportati, è opportuno fare riferimento anche ai dati di studi controllati. Al riguardo è interessante citare le conclusioni dello studio Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions (PRIMO) che ha realizzato un database di circa 8.000 pazienti dislipidemici trattati con alte dosi di statina per un periodo di osservazione di 12 mesi (8). In questo database circa l'11% dei pazienti riportavano sintomi muscolari. Integrando le informazioni dello studio PRIMO con quelle di altri studi si può concludere che l'incidenza di EA in corso di trattamento con statine varia tra il 10 e il 15% dei pazienti in terapia (9).

I criteri clinici che definiscono tossicità muscolare ci vengono indicati dalle definizioni dell'American College of Cardiology/American Heart Association (2002) che contemplano la mialgia, definita come dolore muscolare in assenza di alterazioni dei valori di CPK, la miosite ovvero dolore muscolare in presenza di aumento della CPK (<5 x ULN), fino ad arrivare alla rabdomiolisi quale la condizione più pericolosa tale da richiedere ricovero ospedaliero in quanto associata a sintomatologia muscolare intensa, aumento della CPK > x 10 ULN, ipercreatininemia e riscontro di urine marrone a causa della mioglobinuria (10). Tuttavia diversi studi hanno osservato tra le manifestazioni più comuni e generalmente reversibili alla sospensione della terapia sintomi più lievi come tendinopatia periferica e dolore crampiforme prevalentemente nelle ore notturne (11).

La relazione temporale tra l'inizio dell'assunzione di statine con la comparsa

degli EA muscolari è molto variabile, così come lo è il tempo necessario per ottenere la risoluzione dei sintomi. In uno studio che ha esaminato due grandi database realizzato da medici di medicina generale e che ha raccolto dati su circa 5 milioni di pazienti per un periodo di follow-up di oltre 10 anni, è stato documentato che la maggior parte dei casi di miopatia si manifesta entro le prime 12 settimane di terapia, anche se è possibile registrarne fino a 52 settimane dopo l'inizio del trattamento (12).

Pochi studi documentano che la comparsa di miopatia non sembri legata alla dose di statina utilizzata. In una revisione di trials clinici con atorvastatina, è stato riportato che la mialgia compariva pressoché con la stessa incidenza (1,4% ed 1,5%) nei pazienti che ricevevano 10 mg/die o 80 mg/die; tale incidenza era circa doppia di quella che si osservava nei pazienti che ricevevano placebo (13).

Sul fronte della epatotossicità numerosi trials hanno evidenziato come più comune EA la cosiddetta "transaminite" ovvero l'aumento delle AST ed ALT moderato

(<3 x ULN), reversibile, non associato a sintomi né a segni documentabili di danno epatico (14, 15), con una incidenza variabile fra 1-3% (16, 17); molto rara è invece l'elevazione isolata della gamma glutamil transferasi (γ GT) (17).

Numerosi trials clinici hanno anche rilevato l'aumento di AST ed ALT >3 x ULN, ma in <1% dei soggetti trattati con statina, percentuale che aumentava fino al 2-3% in coloro che ricevevano alti dosaggi di statina dimostrando pertanto che, anche in questo caso, come per la tossicità muscolare, gli EA epatici sono associati alla dose del farmaco (18, 19) (Tabella 1). La meta-analisi di trials condotti con atorvastatina 80 mg e simvastatina 80 mg evidenzia come l'incremento degli enzimi epatici severo (>3 x ULN) può essere di circa 5 volte maggiore rispetto a quello osservato nei soggetti in medesima terapia ma a dose inferiore rispettivamente di 10 mg per atorvastatina e 20-40 mg per la simvastatina, con incidenza di EA in quest'ultimi di 0,2% e 1% rispettivamente (20). Confortanti sono i dati di studi in cui, valutando pazienti sottoposti a terapia con statina nella pratica clinica, l'incremento delle AST ed ALT >10 x ULN verificato in <1% dei pazienti nelle prime 4-8 settimane di terapia, è rientrato nella normalità dopo 4 settimane di wash-out dal trattamento (21).

La gestione dell'intolleranza alle statine: linee guida

La Tabella 2 riassume quali possono essere le opzioni utilizzabili per la gestione della intolleranza alle statine. Indubbiamente il primo compito del clinico è quello di escludere che altre condizioni cliniche possono essere causa di tossicità muscolare e/o epatica e di individuare quei potenziali fattori che possono aumentare il rischio di EA in soggetti che devono ricevere terapia

Tabella 1 - Incremento dei livelli sierici delle transaminasi (%) con le principali classi di statine.

Statina	Dose (mg)	Aumento livelli sierici delle transaminasi (%)
Simvastatina	40	0,9
	80	2,1
Atorvastatina	10	0,2
	20	0,2
	40	0,6
	80	2,3
Ezetimibe/ Simvastatina	10/40	1,7
	10/80	2,6
Rosuvastatina	5	0,4
	10	0
	20	0
	40	0,1

Modificato da Ratz Bravo AE, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. Drug Saf. 2005; 28: 263-75.

Tabella 2 - Possibili scelte terapeutiche nei pazienti intolleranti alle statine.

Passaggio ad altra statina con differente metabolismo
Dosaggio a giorni alterni di statine a più lunga emivita (Atorvastatina, Rosuvastatina)
Terapia non basata sulle statine (ezetimibe, fibrati, acido nicotinico)
Intervento dietoterapico ed uso di nutraceutici

con statine (*Tabella 3*). L'indicazione che ci viene data dalla National Lipid Association Statin Safety Task Force è quella di realizzare un semplice monitoraggio clinico nei pazienti che mostrano un incremento di CPK $<5 \times \text{ULN}$, mentre di procedere alla immediata interruzione della terapia se il valore del CPK $>5 \times \text{ULN}$ (22). Ultimato dunque il wash-out di almeno 4 settimane, prima di definire il soggetto intollerante, è opportuno sottoporre il paziente a re-challenge con stesso farmaco e dosaggio inferiore per monitorare la eventuale ricomparsa di sintomi muscolari associata ad eventuale nuovo aumento di CPK.

Le stesse raccomandazioni valgono per quanto riguarda il profilo epatico ammettendo che valori basali di AST ed ALT $<3 \times \text{ULN}$ non controindicano l'inizio della terapia con statina (23-25). Nel caso in cui il monitoraggio degli enzimi epatici, suggerito almeno entro le prime 6 settimane da molti autori (26), dimostri aumento di AST ed ALT $>3 \times \text{ULN}$ diventa necessario sospendere la terapia considerando eventuale re-challenge solo dopo aver osservato la normalizzazione del profilo epatico, per il quale non esiste un consenso sulla durata del washout. Nella pratica clinica autori suggeriscono controlli di laboratorio almeno 4 volte consecutive durante l'anno (27). Qualora fosse accertata una reale intolleranza alla statina, le principali opzioni da considerare sono riportate nell'algoritmo rappresentato in *Figura 1*.

Tabella 3 - Fattori di rischio per la miopatia statina-indotta (MSI) ed effetti avversi epatici.

Età avanzata (>80 anni)
Sesso (maggiori rischi nel sesso femminile)
Ridotto BMI (<20)
Patologie multisistemiche: Insufficienza renale cronica Diabete mellito Ipotiroidismo Epatopatie acute virali e croniche avanzate
Periodo post-operatorio
Traumi
Ipotermia
Alterazioni elettrolitiche (anche associate ad intenso esercizio fisico)
Acidosi metabolica
Ipossia
Infezioni virali: EBV Virus influenzali Coxsackie
Infezioni batteriche: Streptococco beta-emolitico A Stafilococco
Abuso di succo di pompelmo
Alcolismo
Assunzione di farmaci concomitanti (gemfibrozil, ciclosporina, amiodarone, macrolidi, verapamil, antimicotici, warfarin, inibitori delle proteasi)
Fattori genetici (polimorfismi CYP450)

Modificato da Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory in the Use and Safety of Statins. Stroke 2002; 33: 2337-41.

Sostituzione con altra statina

Gli studi che hanno valutato se soggetti intolleranti verso una statina possano trarre giovamento dall'uso di un'altra statina sono molto pochi.

Hansen et al. (44), valutando 45 pazienti con miopatia da statine ha osservato che 37 di questi avevano ricevuto una statina diversa; 21 di questi ultimi, pari al 57%,

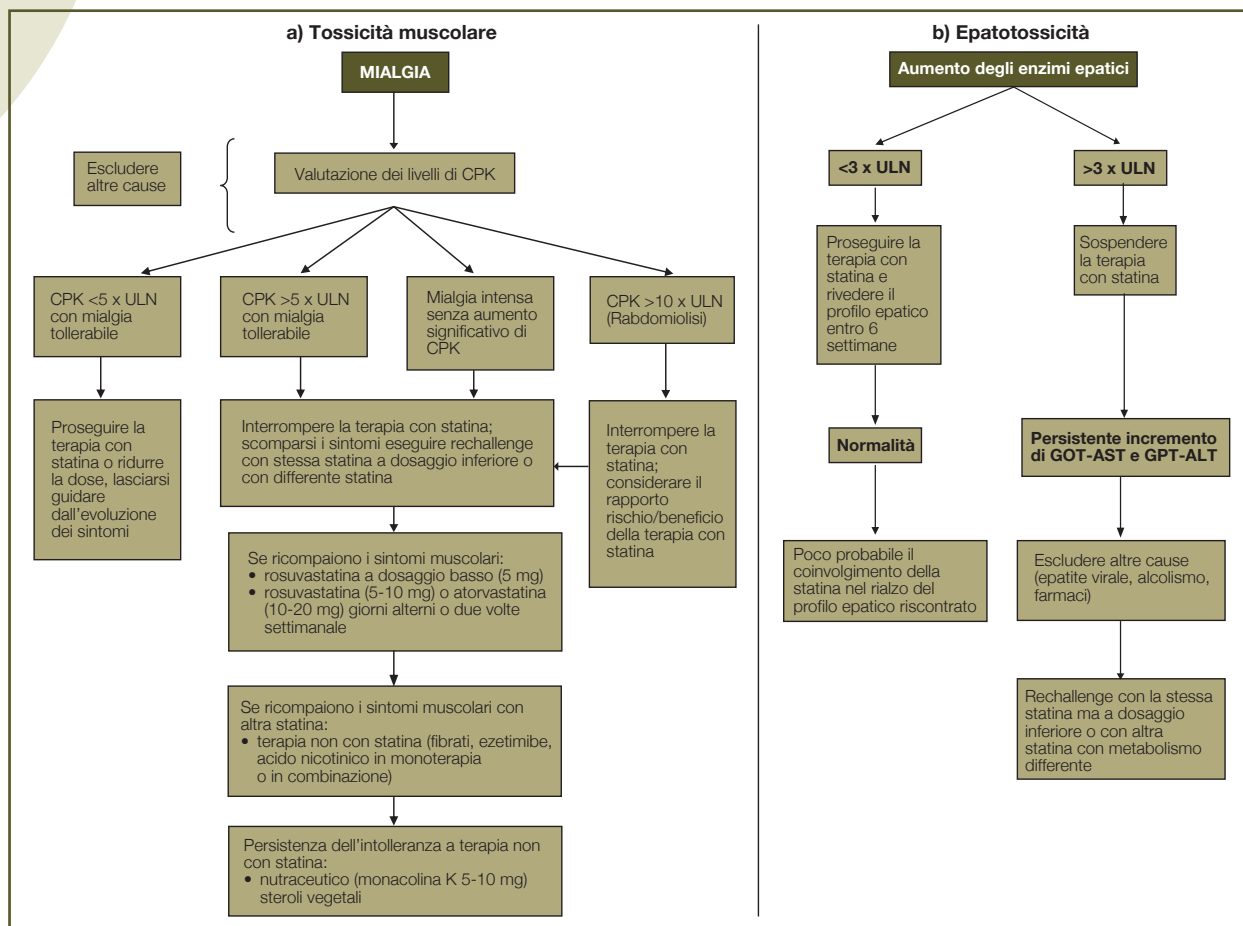


Figura 1 - Algoritmo di gestione delle intolleranze alle statine.

riferivano la ricomparsa di dolori mialgici con la nuova statina. Questa osservazione, sebbene dimostri che la ricorrenza di sintomi è molto frequente nei pazienti che cambiano statina, sembra però anche indicare che questa soluzione può essere efficace in alcuni pazienti. Il criterio da usare per scegliere la statina da sostituire non è ben definito. Una possibilità potrebbe essere quella di passare da una statina poco lipofila ad una molto lipofila oppure da una statina con metabolismo citocromo P450 dipendente ad una non P450 dipendente. Altra opzione potrebbe essere quella di passare ad una statina più potente ma a minor dosaggio, come ad esempio l'uso di rosuvasta-

tina 5-10 mg/die il cui utilizzo nei pazienti di alcuni trials non ha causato né incremento della CPK né degli enzimi epatici (28).

Somministrazione di statina a giorni alterni

La possibilità di suggerire ai pazienti intolleranti l'uso di atorvastatina o rosuvastatina a giorni alterni si basa sul fatto che queste statine hanno una lunga emivita (rispettivamente di 14 ore per l'atorvastatina e 19 ore per la rosuvastatina) tanto da mostrare una buona persistenza dell'effetto ipolipemizzante e consentendo, al contempo, di limitare

l'esposizione al farmaco. Juszczyc et al. (29) hanno dimostrato che l'uso a giorni alterni di atorvastatina 20 mg e rosuvastatina 10 mg in 25 pazienti affetti da moderata ipercolesterolemia ha ridotto il C-LDL del 43% con atorvastatina e del 28% con rosuvastatina, riducendo anche la trigliceridemia del 22% e 15% rispettivamente ed associando ulteriori benefici in termini di aumento del C-HDL del 9% e 10% con atorvastatina e rosuvastatina. Altri studi hanno documentato la buona tollerabilità di questa opzione senza segnalare sintomatologia muscolare e rialzo degli enzimi muscolari ed epatici (30).

I benefici in termini di targets ed effetti avversi del regime a giorni alterni della statina a lunga emivita sono stati anche documentati da alcuni autori nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Lo studio di Ferrer-Garcia et al. (31) condotto su 41 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato che l'uso di atorvastatina 10 mg/die alterni ha ridotto del 23% C-LDL, rispetto alla riduzione del 39% osservata con somministrazione giornaliera della stessa molecola a stesso dosaggio, ma il 60% circa dei pazienti sottoposti al regime dei giorni alterni ha raggiunto comunque il target di C-LDL <100 mg/dl e nessuno di questi ha mostrato incremento della CPK ed enzimi epatici durante questo tipo di trattamento.

Altri autori hanno utilizzato rosuvastatina 5 e 10 mg due volte alla settimana in pazienti intolleranti ad altra statina o associazione di questa statina con fibrato documentando comunque la buona tollerabilità e la importante riduzione del C-LDL del 26% rispetto al profilo di base (32). Gli stessi autori segnalano poi che questa scelta è essenzialmente limitata dalla effettiva necessità di raggiungere ridotti livelli di C-LDL nelle categorie di pazienti a più alto rischio cardiovascolare.

Terapia farmacologica non basata sulle statine

La scelta di adoperare farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine nel tentativo di ridurre la colesterolemia nei pazienti intolleranti alla statina deve essere fatta alla luce di alcune considerazioni.

Innanzitutto è necessario confermare l'intolleranza sulla base dei criteri già citati. Successivamente, ma non affatto in secondo piano, va tenuto conto del target di C-LDL da raggiungere per il paziente e scegliere, quindi, in monoterapia o in combinazione tra loro altri agenti ipolipemizzanti come i farmaci leganti gli acidi biliari (Colesevelam), gli inibitori del riassorbimento intestinale di colesterolo (ezetimibe), gli ipotrigliceridemizzanti (fibrati).

La monoterapia con ciascuna di queste opzioni non ha prodotto effetti avversi in termini di tossicità muscolare ed epatica (33, 34). Il beneficio sul profilo lipidico si traduce in una sensibile riduzione del C-LDL sia in monoterapia con Colesevelam (<20%) (34), sia in monoterapia con ezetimibe (<30%) (35) ed ancora più marcata se essi in terapia di associazione (<42,2%) come dimostra lo studio di Rivers et al. (36).

Anche la combinazione ezetimibe con fenofibrato ha prodotto la riduzione di C-LDL del 20% in assenza di comparsa di effetti avversi (37). I dati in letteratura a favore dell'acido nicotinico fino ad oggi sono sicuramente significativi in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare (38) ma non ne documentano l'utilizzo come alternativa alle statine nei pazienti intolleranti.

Interventi dietetici ed uso di nutraceutici

La dietoterapia associata alle modificazioni dello stile di vita probabilmente non possono essere sufficienti da soli a realiz-

zare un'efficace prevenzione cardiovascolare soprattutto nei pazienti a più alto rischio. Pertanto numerosi studi hanno valutato la possibilità di incrementare l'effetto ipocolesterolemizzante attraverso l'uso di "nutrienti farmaceutici", la cui crasi definisce il termine più noto di *nutraceutici*, quali fitosteroli, policosanoli e riso rosso fermentato.

In particolar modo il riso rosso fermentato ad opera di un lievito chiamato *Monascus Purpureus* si traduce nella produzione di una sostanza definita monacolina che ha proprietà inibenti l'enzima HMG-CoA reduttasi.

Halbert et al. (39) hanno sottoposto in modo randomizzato al trattamento per 12 settimane con riso rosso (2,4 g due volte al dì) e pravastatina (20 mg 1 volta al dì) 43 pazienti dislipidemici che avevano interrotto precedente intervento con statina per aver mostrato mialgia. La riduzione del C-LDL è stata del 30% nel gruppo assegnato al regime terapeutico con nutraceutico e del 27% nel gruppo assegnato alla pravastatina. Un altro studio ha ulteriormente ribadito il potere ipolipemizzante del riso rosso (1,8 g due volte al dì) in pazienti dislipidemici ed intolleranti alla statina con riduzione del C-LDL del 27,3% in assenza della comparsa di sintomi ed aumento di CPK (40).

Uno studio più recente ha dimostrato i benefici della combinazione di nutraceutici (riso rosso 200 mg e policosanoli 10 mg) per 6 settimane in un campione di 25 pazienti trattati verso 25 non trattati, ma tenuti solo in regime ipocalorico, sia sul profilo lipidico sia in termini di miglioramento della funzione endoteliale (41). Inoltre gli Autori hanno evidenziato, seppur con diversi limiti dello studio tra cui il breve periodo di trattamento ed un profilo della trigliceridemia media nella norma, una significativa riduzione dell'indice HOMA

di resistenza all'azione dell'insulina. Sebbene altri studi hanno anche dimostrato percentuali di riduzione del C-LDL di circa il 30% con l'uso della combinazione di nutraceutici (42) mancano ad oggi dati che ne dimostrino la raccomandazione in prevenzione delle malattie cardiovascolari (43).

Conclusioni

Sebbene le statine siano farmaci ben tollerati, la gestione dei pazienti che mostrano qualche tipo di intolleranza a questi farmaci rappresenta un importante aspetto delle strategie di prevenzione cardiovascolare. Di fronte a pazienti che manifestino EA in corso di terapia con statine, la prima questione da considerare è quella di escludere tutte le altre possibili cause di miopatia o di epatopatia. In secondo luogo, è necessario essere sicuri che gli EA documentati siano realmente attribuibili all'uso della statina e questo si può ottenere mediante la tecnica del "rechallenge".

Se i sintomi non si risolvono può essere utile prescrivere un dosaggio più basso della stessa statina o passare ad una diversa statina. Un criterio da seguire per la selezione della nuova statina da usare può essere rappresentato dall'individuare la molecola che ha un diverso metabolismo.

Altre possibili opzioni possono essere quelle rappresentate dalla somministrazione di statine ad elevata potenza usando schemi di somministrazione che ne prevedano l'assunzione a giorni alterni. Tale approccio è limitato dal fatto che non esistono prove che tali schemi di somministrazione siano realmente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare.

Abbiamo pochi studi che documentino l'utilità di farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine (ezetimibe, sequestranti gli acidi biliari, fibrati o acido nicotinico) nei pazienti intolleranti alle statine. Sebbene

questi rappresentino una ulteriore opzione, la loro scelta va bene calibrata in relazioni alle caratteristiche cliniche del paziente. Infine in pazienti che presentano un basso rischio cardiovascolare l'uso di nutraceutici con efficacia ipolipemizzante può essere preso in considerazione.

Bibliografia

1. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenagen P, Crowe T, Sasiela JW, Tsai J, et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
3. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007 Nov 24; 370 (9601): 1781-1790.
4. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17; 97 (8A): 27c-31c.
5. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006; 28 (1): 26-35.
6. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006 17; 97 (8A): 52C-60C.
7. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 1; 49 (17): 1753-1762.
8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19 (6): 403-414.
9. Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, Carroll NM, Merenich JA. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (3): 345-351.
10. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Aug; 6 (7): 955-969.
11. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18 (4): 401-408.
12. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, Majeed A. Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006. *PLoS ONE*. 2008; 3 (6): e2522.
13. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (1): 61-67.
14. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370 (9601): 1781-1790.
15. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (8A): 89C-94C.
16. Cohen D, Anania F, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (8A): 77C-81C.
17. Cash J, Callender ME, McDougall NI, Young IS, Nicholls DP. Statin safety and chronic liver disease. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (12): 1831-1835.
18. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in Liver Disease: A molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008; 48 (2): 662-669.
19. Calderon RM, Luigi X, Cubeddu LX, Goldberg, RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (4): 349-356.
20. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (17): 1753-1762.
21. 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.
22. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (8A): 89C-94C.

23. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 89C-94C.
24. Cash J, Callender ME, McDougall NI, Young IS, Nicholls DP. Statin safety and chronic liver disease. *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (12): 1831-1835.
25. Cohen D, Anania F, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 77C-81C.
26. Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14 (4): 215-224.
27. Cohen D, Anania F, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 77C-81C.
28. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, Khalil Q, Winiarska M, Munjal J, Gogineni S, Wang P. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther.* 2006; 28 (6): 933-942.
29. Juszczyk MA, Seip RL, Thompson PD. Decreasing LDL cholesterol and medication cost with every-other-day statin therapy. *Prev Cardiol.* 2005; 8 (4): 197-199.
30. Jafari M, Ebrahimi R, Ahmadi-Kashani M, Balian H, Bashir M. Efficacy of alternate-day dosing versus daily dosing of atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003; 8 (2): 123-126.
31. Ferrer-Garcia JC, Perez-Silvestre J, Martinez-Mir I, Herrera-Ballester A. Alternate-day dosing of atorvastatin: effects in treating type 2 diabetic patients with dyslipidemia. *Acta Diabetol.* 2006; 43 (3): 75-78.
32. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (12): 1747-1748.
33. Davidson MH, Donovan JM, Misir S, Jones MR. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colesevelam in adults with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010; 10 (5): 305-314.
34. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1975-1983.
35. Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (9): 2183-2192.
36. Rivers SM, Kane MP, Busch RS, Bakst G, Hamilton RA. Colesevelam hydrochloride-ezetimibe combination lipid-lowering therapy in patients with diabetes or metabolic syndrome and a history of statin intolerance. *Endocr Pract.* 2007; 13 (1): 11-16.
37. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G, Davies MJ, Mitchel YB, Gumbiner B. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18; 47 (8): 1584-1587.
38. Brooks EL, Kuvin JT, Karas RH. Niacin's role in the statin era. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(14): 2291-2300.
39. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (2): 198-204.
40. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader D. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150 (12): 830-9, W147-9.
41. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Saccà L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo controlled study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2010; 20: 656-661.
42. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007 May 15; 99 (10):1409-1412.
43. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12 (5): 322-330.