

TERAPIA

STATINE, DOSAGGIO ED EFFETTI AVVERSI MUSCOLARI

Statins, dosage and adverse muscle effects

ARTURO PUJIA¹, TIZIANA MONTALCINI¹, MARCO PRASTARO²

¹Università degli Studi di Catanzaro, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche;

²Distretto sanitario Tirreno (ASP CS), Cure Primarie

SUMMARY

Statins shocked the history of Medicine, rewriting the prognosis of cardiovascular diseases. International bibliography supports the plausibility about the relationship between the dose of statins and the possible muscle toxicity.

Key words: *Statins, dose, miopathy, pharmacokinetics.*

Introduzione

Le statine costituiscono una peculiare categoria di molecole, capace di inibire la sintesi colesterolica, agendo da antagonisti competitivi dell'enzima HMG-CoA reduttasi, tappa chiave nella produzione del mevalonato (1). La deflessione della sintesi epatica di colesterolo determina un incremento in seno all'attività recettoriale periferica (*up-regulation*), con accentuazione della *clearance* delle LDL (2).

Capostipite di questa classe di farmaci: la mevastatina, un metabolita fungino isolato nel 1975 da *Penicillium citrinum* e *Penicillium brevicompactum* (3). Da allora, numerose altre statine sono state isolate ovvero sintetizzate, al fine di promuovere la contenzione del rischio cardiovascolare in pazienti dislipidemici.

Attualmente, la farmacopea ufficiale italiana annovera sei differenti statine:

- lovastatina (20, 40 mg)
- pravastatina (20, 40 mg)
- fluvastatina (80 mg RP)
- simvastatina (10, 20, 40 mg)
- atorvastatina (10, 20, 40, 80 mg)
- rosuvastatina (5, 10, 20, 40 mg)

La prescrizione in regime di rimborsabilità ad opera del SSN prevede l'adozione della nota AIFA 13. Quest'ultima è molto articolata e contempla le seguenti indicazioni terapeutiche:

- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica;
- dislipidemie familiari;
- dislipidemie associate a patologie ovvero a farmaci.

A fronte di una riduzione significativa del co-

Indirizzo per la corrispondenza

Arturo Pujia
pujia@unicz.it

lesterolo sierico, le statine possono causare effetti collaterali, tra i quali figurano le miopatie.

Stabilire se tale fenomenologia sia effettivamente correlata al dosaggio del farmaco è lo scopo di questa *review*.

Statine e dolori muscolari: patogenesi

Tutte le statine possono causare tossicità muscolare (4).

I meccanismi che presiedono a questa condizione non sono completamente chiari.

La letteratura individua almeno cinque cause eterogenee, riconducibili a due ambiti distinti:

a) *danno muscolare farmaco-mediato*, consequenziale a:

- irrigidimento del plasmalemma, quale conseguenza supposta della riduzione sierica dei livelli di colesterolo, lipide essenziale secondo il modello fisiologico di membrana di Singer-Nicolson (5). Tale tesi, tuttavia, appare insussistente (6).
- Alterazione della sintesi di ubiquinone, con deterioramento delle reazioni biochimiche preposte alla produzione di energia endocellulare. Questa ipotesi non trova una *ratio* scientificamente solida, allorché pecca di presupposti di univocità e riproducibilità (7).
- Stress ossidativo, con disfunzione mitocondriale (8).
- Induzione dell'espressione di atrogin-1, proteina che regola i processi di autofagia cellulare, mediante la via del proteasoma (9).

b) *danno immuno-mediato*, secondario a:

- coinvolgimento anormale del sistema immunitario: il quadro clinico ingenerato è la miopatia necrotizzante autoimmune indotta da statine (SINAM). La SINAM è un'entità nosologica estremamente rara, causata da incongrua produzione di immunoglobuline dirette contro HMG-CoA reduttasi. A differenza della rhabdomiolisi secondaria a terapia statinica, la SINAM perdura all'interruzione del trattamento farmaco-

logico, rivelandosi, quindi, una patologia invalidante, a decorso cronico (10).

Statine ed effetti avversi muscolari: classificazione

In quanto farmaci, le statine possono essere gravate da reazioni avverse; tra le più comuni: gli effetti sul muscolo scheletrico, rubricati sotto l'acronimo SAMS (sintomi muscolari associati all'assunzione di statine).

I SAMS costituiscono un ricco corteo semeio-sintomatologico, caratterizzato da sensazione di affaticamento, torpore, debolezza, dolore muscolare, più o meno spiccati. Tali manifestazioni possono decorrere in forma subclinica, oppure produrre l'oggettivazione del dato laboratoristico. La condizione più grave cui la miopatia statinica può pervenire è la rhabdomiolisi: essa individua l'esito di una distruzione massiva jatrogena del tessuto muscolare striato (11).

Il *PROSISA study*, indagine osservazionale-retrospettiva, multicentrica in *real-life setting*, ha rivelato una prevalenza di SAMS, all'interno della popolazione esaminata (N 16717), pari a 9,6% (N 1599); nondimeno, è interessante sottolineare come solo in un terzo circa di questi pazienti (N 504) siano stati confermati sintomi coerenti con SAMS in seguito a sospensione/ripresa della terapia ipolipemizzante (12).

Al fine di operare una stratificazione organica circa lo spettro di affezioni correlato alla miotossicità statinica (SRM), il gruppo PRE-DICTION-ADR ha identificato sette categorie di SRM (13). Tale classificazione poggia preliminarmente sull'indagine clinico-anamnesica, cui si embrica la diagnostica di laboratorio. Nella fattispecie:

- la *mialgia* è definita come dolore muscolare senza elevazione della CK o elevazione della CK <4 volte il limite superiore della norma (ULN).
La mialgia può essere tollerabile (SRM 1) o intollerabile (SRM 2).
- La *miopatia* (SRM 3) è definita come dolore muscolare (spesso accompagnato a debo-

lezza muscolare) non correlato a traumi o esercizio fisico, con elevazione della CK >4 e <10 volte ULN. I sintomi e l'aumento della CK sono completamente reversibili, previa interruzione farmacologica.

Nella miopatia grave (SRM 4), dolore muscolare e debolezza non correlati ad eventi traumatici si associano ad incremento di CK >10 e <50 volte ULN. I sintomi, come pure l'aumento della CK, tendono a normalizzarsi completamente dopo sospensione della terapia ipolipemizzante.

- La *rabdomiolisi* (SRM 5) è definita come un aumento della CK >50 volte ULN ovvero >10 volte ULN in concomitanza di nefropatia incipiente. I pazienti sono generalmente sintomatici, lamentando dolore muscolare e/o debolezza, non correlati ad esiti traumatici. Istologicamente, la rabdomiolisi è caratterizzata da imponente necrosi muscolare.
- *Miopatia autoimmune necrotizzante indotta da statine (SINAM)*.

La miopatia autoimmune necrotizzante indotta da statine è indicata come SRM 6. A differenza delle miopatie di cui sopra, essa persiste alla sospensione della terapia ipolipemizzante.

Il tentativo di inquadrare il dolore muscolare associato a trattamento statinico, in chiave semantica e sinottica, per quanto utile, non ha tuttora partorito un documento validato di consenso, capace di riassumere ed uniformare le posizioni divergenti in materia.

A scopo esemplificativo: la definizione di

miopatia formulata da parte del gruppo PREDICTION-ADR differisce dalla definizione resa nota in un altro documento, promosso dal *Canadian Working Group Consensus Conference* (14).

Nel 2019 è stato pubblicato un lavoro molto esaustivo, vidimato dalla Società Americana di Cardiologia (AHA) (15), laddove si compendiano, in una tabella, le principali condizioni cliniche correlate a miotossicità indotta da statine.

In essa è possibile riscontrare alcune differenze significative rispetto a quanto elaborato dall'EAS. Nel documento redatto dall'EAS (16), infatti, è possibile cogliere una maggiore attenzione circa la categorizzazione di tutte quelle entità cliniche avulse dalla miopatia conclamata, ovvero "miosite". Inoltre, il lavoro dell'EAS contrasta con il documento redatto dall'AHA riguardo alla definizione di rabdomiolisi indotta da statine; infatti, secondo quanto enunciato dall'EAS, tale stato morboso è fattuale allorché si instauri un'elevazione importante della CK >40 x ULN in presenza di insufficienza renale e/o mioglobulinuria; tale vincolo non è stringente nella sintesi proposta dall'AHA.

L'assenza di univocità circa l'esatta denominazione clinica dei sintomi muscolari associati alle statine contribuisce alla variabilità epidemiologica dei SAMS, descritta in letteratura.

Statine, dosaggio e miopatia: esiste un nesso?

La letteratura corrente converge sul sodalizio infelice tra dosaggio statinico e miopatia (17). Nella fattispecie, un documento di consenso, redatto dalla Società Americana di Car-

Tabella I - Statine: dosi, intensità e risposta attesa.

Statine	Alta intensità: Riduzione LDL $\geq 50\%$	Moderata intensità: Riduzione LDL $\geq 30\%$ e $< 50\%$	Bassa intensità: Riduzione LDL $< 30\%$
Atorvastatina	40 mg - 80 mg	10 mg - 20 mg	
Rosuvastatina	20 mg - 40 mg	5 mg - 10 mg	
Lovastatina		40 mg	20 mg
Simvastatina		20 mg - 40 mg	10 mg
Pravastatina		40 mg	20 mg
Fluvastatina		80 mg	

diologia, inferisce il nesso causale tra incremento della posologia statinica e miotossicità (15). Nondimeno, a tale affermazione non segue alcuna voce bibliografica specifica. Eppure, non mancano riferimenti che avallano tale posizione (18-21). La cui evanescenza, tuttavia, emerge chiaramente in un RCT, teso a ricercare un'eventuale correlazione tra dolori muscolari e posologia statinica; in esso non traspare significatività statistica in seno all'*outcome* primario analizzato ($p=0,17$). In questo studio, la terapia statinica ad alte dosi è definita come ≥ 20 mg di atorvastatina; 80 mg di simvastatina; ≥ 10 mg di rosuvastatina (22).

Al fine di approfondire questo argomento, esamineremo gli stessi lavori che hanno concorso a suggellare l'importanza delle statine quale categoria farmacologica in grado di modificare la prognosi delle dislipidemie.

L'*RCT STELLAR* (23), indagando, contemporaneamente, su efficacia e sicurezza delle principali statine in uso, ha contribuito ad evidenziare alcuni aspetti salienti di farmacologia clinica.

Nonostante l'esiguo campione investigato, gli autori sottolineano come gli effetti avversi muscolari, nei vari sottogruppi, fossero lievi e pressoché affini; se comparata con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, soltanto rosuvastatina 80 mg palesava un potenziale miotossico differente. Per queste ragioni, ed in forza di due ulteriori RCTs (24, 25), segnatamente al rapporto tra simvastatina 80 mg e miotossicità, gli enti regolatori hanno depennato tali formulazioni. Focalizzeremo, pertanto, il cuore della nostra disquisizione entro il perimetro dei farmaci attualmente disponibili sul mercato. E, nell'alveo di siffatto novero, indirizzeremo ogni nostra speculazione sulla miopatia iatrogena, essendo le mialgie statiniche gravate da un *bias* di soggettività, sovente aleatorio (26).

Di seguito, passeremo in rassegna un numero considerevole di RCTs – alcuni tratti da riviste di primissimo spessore nel panorama scientifico internazionale – vagliando gli effetti avversi muscolari coerenti con la posologia statinica.

RCT Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (27)

Questo lavoro ha esaminato 4162 soggetti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta. I pazienti arruolati sono stati quindi randomizzati all'assunzione di pravastatina 40 mg/die ovvero atorvastatina 80 mg/die.

Dopo un *follow-up* medio di 24 mesi, atorvastatina 80 mg/die ha suscitato una riduzione marcata in seno ai livelli medi di LDL-c ($p<0,001$); l'*endpoint* primario composito (morte per ogni causa, infarto del miocardio, angina instabile, interventi di rivascolarizzazione, ictus) ha sancito una riduzione del RR del 16% in favore del gruppo trattato con atorvastatina 80 mg ($p=0,005$; IC=95%).

Questo RCT ha il grande pregio di cristallizzare la superiorità di un trattamento statinico, precoce ed intensivo, in pazienti coronaropatici.

In esso non emerge alcuna significatività statistica ($p=0,23$) inerente agli effetti avversi muscolari tra i fruitori di atorvastatina 80 mg contro pravastatina 40 mg. Non sono stati registrati casi di rhabdomiolisi in nessuno dei gruppi esaminati.

RCT A to Z: Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial (24)

Studio randomizzato in doppio cieco, internazionale, multicentrico; popolazione investigata: 4497 individui.

Il *trial* si prefigge l'obiettivo di confrontare l'utilità clinica di un trattamento precoce con simvastatina ad alto dosaggio contro un trattamento differito con placebo più simvastatina a dosaggio ridotto, in una coorte di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta.

L'*endpoint* primario composito include morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale, remissione di sindrome coronarica acuta e *stroke*.

Follow-up compreso tra 6 e 24 mesi.

Tra i pazienti nel gruppo placebo più simvastatina, il livello medio di LDL raggiunto durante l'assunzione di placebo è stato di 122 mg/dL ad un mese; 77 mg/dL il valore a otto mesi, previa assunzione di 20 mg/die di simvastatina.

Tra i pazienti nel gruppo della sola simvastatina, il livello medio di LDL, ad un mese dall'assunzione di 40 mg/die, è stato di 68 mg/dL; 63 mg/dL il valore a otto mesi, previa titolazione a 80 mg/die di simvastatina.

Sebbene il *trial* non abbia conseguito l'*endpoint* primario, ha ugualmente stabilito la valenza di un trattamento statinico precoce e intensivo volto al contenimento dei casi di scompenso cardiaco congestizio in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta ($p=0,04$).

Analizzando il profilo di sicurezza del *trial*, in riferimento alla miopatia, non trapela nessuna differenza statisticamente significativa in seno ai gruppi trattati con placebo + simvastatina 20 mg/die contro simvastatina 40 mg/die. Da sottolineare, invece, il danno muscolare insorto nella popolazione trattata con simvastatina 80 mg ($p=0,02$), di cui si è già discusso.

RCT IDEAL: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial (28)

Il *trial* è stato disegnato al fine di stimare l'efficacia di due strategie ipolipemizzanti differenti (una aggressiva, l'altra conservativa) in soggetti in prevenzione secondaria per patologie cardiovascolari. Lo studio, prospettico, randomizzato, in aperto con *endpoint* in cieco, ha coinvolto 8888 soggetti infartuati, di età inferiore ovvero uguale ad 80 anni, i quali sono stati randomizzati all'assunzione di simvastatina 20 mg/die (titolato a 40 mg/die per valori di colesterolemia totale superiori a 200 mg/dL) ovvero atorvastatina 80 mg/die (suscettibile di titolazione decrementale a 40 mg/die).

Follow-up di quasi 60 mesi.

Endpoint primario: incidenza di nuovi eventi coronarici maggiori, intesi come infarto del

miocardio non fatale, arresto cardiocircolatorio e morte coronarica.

Al termine del trattamento, il livello medio di colesterolemia LDL era di 104 mg/dL nel gruppo randomizzato a simvastatina; di 81 mg/dL nel gruppo destinato ad atorvastatina (differenza statisticamente significativa).

L'incidenza di eventi coronarici maggiori (*endpoint* primario), nei due gruppi, rasenta la significatività statistica, senza tuttavia raggiungerla ($p=0,07$), essendo del 10,4% nel braccio in trattamento con simvastatina e del 9,3% nel braccio in terapia con atorvastatina.

L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici maggiori + ictus), invece, è stata significativamente minore nel gruppo destinato ad atorvastatina ($RR=0,87$; $p=0,02$). Parimenti inferiore risulta l'incidenza di ogni evento coronarico (eventi coronarici maggiori + rivascolarizzazione + angina instabile) nel braccio assegnato ad atorvastatina ($RR=0,84$; $p<0,001$).

In nuce: lo studio ha estrinsecato come l'adozione di una strategia ipolipemizzante con atorvastatina 80 mg/die cagioni una sintomatica riduzione degli *endpoints* cardiovascolari.

Analizzando il profilo di sicurezza pertinente alla miopatia, i ricercatori non hanno evidenziato alcuna differenza significativa in termini statistici tra i due gruppi avviati ad intervento statinico ($p=0,33$). Parimenti negativa la significatività statistica relativa alla rhabdomiolisi jatrogena ($p>0,99$).

RCT ALLIANCE: Statin use in a "real-world" clinical setting: aggressive lipid lowering compared with usual care in the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (29)

Lo studio è stato disegnato per saggiare le differenze, in 2442 soggetti coronaropatici, tra terapia ipolipemizzante usuale contro terapia ipolipemizzante statinica (atorvastatina fino a 80 mg/die; *goal* terapeutico esplicitato: LDLc <80 mg/dL).

Dopo poco più di 48 mesi di *follow-up*, lo studio ha evidenziato una riduzione statisticamen-

te significativa della colesterolemia in seno al gruppo avviato a trattamento aggressivo statinico (147 mg/dL [3,8 mmol/L] → 95 mg/dL [2,5 mmol/L]) rispetto a quello trattato con terapia usuale (146 mg/dL [3,8 mmol/L] → 111 mg/dL [2,9 mmol/L]).

La notevole riduzione del LDLc correla con un miglioramento sostanziale dell'*outcome* composito di morte cardiovascolare (-17% con atorvastatina contro terapia usuale; $p=0,02$), con riferimento particolare all'IMA non fatale (-47% con atorvastatina contro terapia usuale; $p=0,0002$).

In nessuno dei gruppi investigati i ricercatori hanno riscontrato casi di miopatia conclamata, definita dall'incremento di CPK >10 ULN.

RCT TNT: *Treating to new target: intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease* (30)

Questo *trial* valuta l'utilità clinica dell'abbattimento dei livelli di LDLc in soggetti affetti da cardiopatia ischemica in fase di stabilità clinica.

Una popolazione di 10001 soggetti, con storia di cardiopatia ischemica e colesterolemia LDL <130 mg/dL, è stata sottoposta a randomizzazione previa ripartizione in due bracci: l'uno assegnato ad atorvastatina 10 mg/die; l'altro assegnato ad atorvastatina 80 mg/die.

Dopo un *follow-up* di circa 59 mesi, i valori medi di colesterolemia LDL sono stati di 77 mg/dL nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg e 101 mg/dL nel gruppo trattato con atorvastatina 10 mg.

L'*endpoint* primario (evento cardiovascolare maggiore, definito come morte cardiaca, infarto non fatale, arresto cardiaca, ictus fatale o non fatale) ha subito una deflessione del 2,2% nel gruppo gestito con atorvastatina 80 mg (RR=0,78; IC=0,69-0,89; $p<0,001$).

Il tasso di miopia statinica, in ambedue i gruppi, risulta pressoché sovrapponibile ($p=0,72$).

Non sono stati registrati casi con valori di CPK persistentemente elevati.

Gli autori, tuttavia, descrivono cinque episodi di rabdomiolisi: è interessante constatare come tre di essi ricadano all'interno del braccio trattato con atorvastatina 10 mg; i restanti due, invece, afferiscono al braccio trattato con atorvastatina 80 mg.

RCT ACTFAST: *The Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study* (31)

Studio multicentrico, in aperto, prospettico, operato in un arco temporale di dodici settimane. Lo studio indaga la percentuale di pazienti dislipidemici ad alto rischio che raggiunge il *goal* terapeutico (diminuzione del colesterolo LDL) allorché trattata con dosi di atorvastatina di 10 mg o 20 mg o 40 mg o 80 mg.

Il *trial* conferma che iniziare il trattamento con una dose di atorvastatina idonea a suscitare la necessaria riduzione colesterolica potrebbe condurre un'ampia percentuale di soggetti ad alto rischio cardiovascolare agli obiettivi di LDLc entro 12 settimane.

Gli autori descrivono un solo caso di elevazione di CPK>10 ULN nel gruppo assegnato ad atorvastatina 80 mg (0,02 %), scevro da conseguenze clinicamente importanti; gli autori specificano, inoltre, che il paziente affetto da miopatia sarebbe caduto due giorni prima di intraprendere la terapia statinica; e che il giorno del prelievo ematico (per saggiare i valori di CPK, e non solo) era apprezzabile una tumefazione a carico della caviglia destra.

Conclusioni

Quanto dianzi esplicito pone in essere l'assenza di una relazione lineare tra dosaggio statinico e miopatia iatrogena. Quali, dunque, le possibili cause in grado di precipitare una miopatia indotta da statine?

Le statine differiscono tra loro non solo in termini di potenza e/o efficacia; in senso lato, divergono principalmente in ragione delle caratteristiche biochimiche che ne condizionano

il metabolismo. Infatti, sebbene le statine condividano la medesima via farmacodinamica, diverso è il profilo farmacocinetico che caratterizza ciascuna molecola.

È possibile discernere tra statine idrofile (pravastatina e rosuvastatina) e statine lipofile (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina). Tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, ad eccezione della pravastatina, subiscono un effetto di primo passaggio epatico ad opera degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). In particolare, l'isoenzima CYP3A4 provvede al metabolismo di lovastatina, simvastatina e atorvastatina. La fluvastatina, invece, è metabolizzata principalmente dall'isoforma CYP2C9, e in minima parte, dall'isoforma CYP3A4 e CYP2C8. La rosuvastatina, infine, è metabolizzata dall'isoenzima CYP2C9, sebbene in misura marginale (32).

Coinvolta nel destino metabolico delle statine è pure una classe distintiva di protidi, intrinseca a numerosi organi: i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP). Il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1B1, in particolare, media la captazione epatica di tutte le statine, modulandone, quindi, assorbimento ed eliminazione (33).

I fattori genetici ed i polimorfismi adempiono, altresì, ad una funzione cruciale nel sostenere efficacia, sicurezza e tollerabilità di tutte

le statine (34) e, in generale, di tutte le sostanze farmaceutiche.

Conoscere, quindi, le modalità attraverso cui ogni statina è processata all'interno del corpo umano è di vitale importanza per comprendere (e dunque evitare) ogni possibile interazione farmacologica, potenzialmente deleteria.

Considerazioni finali

L'assenza di effetti avversi muscolari dose-dipendenti, evidenziata e documentata in numerosi RCTs, porta ad una rideterminazione dell'approccio usato classicamente dai prescrittori. Infatti, ha poco senso prediligere una certa posologia, se il paradigma che guida tale orientamento è "arginare" il rischio di una possibile miopatia iatrogena.

Una corretta procedura dovrebbe, piuttosto, prevedere il conseguimento del *goal* terapeutico attraverso l'utilizzo sollecito di una posologia funzionale al risultato, senza trascurare, al contempo, le possibili interazioni farmacocinetiche, in caso di politerapia. Questo avrà importanti ricadute anche sullo stato di salute della popolazione, poiché è ampiamente dimostrato che minori sono i livelli raggiunti di LDLc, maggiore sarà la riduzione del rischio cardiovascolare.

RIASSUNTO

Le statine hanno rivoluzionato la storia della medicina come pochi altri farmaci.

I grandi *trials* clinici, infatti, hanno ampiamente ratificato il ruolo centrale degli inibitori della HMG-CoA reduttasi circa la riduzione del rischio cardiovascolare, attraverso la diminuzione della concentrazione sierica del colesterolo LDL.

La letteratura internazionale avalla un'associazione diretta tra dosaggio statinico e possibile tossicità muscolare. Tale correlazione, tuttavia, appare stocastica.

Parole chiave: *Statine, dosaggio, miopatia, farmacocinetica.*

Bibliografia

1. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutic implications. *Clin Biochem.* 2007 Jun; 40 (9-10): 575-584. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016. Epub 2007 Mar 31. PMID: 17467679.
2. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014 Oct; 88: 3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657242.

3. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019 Jan-Mar; 15 (1): 23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23. PMID: 31049146; PMCID: PMC6489607.
4. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24; 67 (20): 2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071. PMID: 27199064.
5. Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve*. 2005 May; 31(5): 572-580. doi: 10.1002/mus.20291. PMID: 15712281.
6. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1411-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.064. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17; 47 (2): 472. PMID: 16226163.
7. Mas E, Mori TA. Coenzyme Q(10) and statin myalgia: what is the evidence? *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Nov; 12 (6): 407-413. doi: 10.1007/s11883-010-0134-3. PMID: 20725809.
8. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, Kindo M, Daussin F, Auwerx J, Piquard F, Geny B, Zoll J. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J*. 2012 Jun; 33 (11): 1397-1407. doi: 10.1093/eurheartj/ehr224. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21775390; PMCID: PMC3365271.
9. Hanai J, Cao P, Tanksale P, Imamura S, Koshimizu E, Zhao J, Kishi S, Yamashita M, Phillips PS, Sukhatme VP, Lecker SH. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest*. 2007 Dec; 117 (12): 3940-3951. doi: 10.1172/JCI32741. PMID: 17992259; PMCID: PMC2066198.
10. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci*. 2015 Apr 15; 351 (1-2): 13-17. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.042. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25765229.
11. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (4): 859-866. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70601-6. PMID: 22001973.
12. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, Olmastroni E, Arca M, Averna M, Zambon A, Catapano AL; PROSISA Study Group. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med*. 2021 Jul; 290 (1): 116-128. doi: 10.1111/joim.13219. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33259671; PMCID: PMC8359216.
13. Alfrevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, Carr DF, Bloch KM, Fahy J, Hanson A, Yue QY, Wadelius M, Maitland-van Der Zee AH, Voora D, Psaty BM, Palmer CN, Pirmohamed M. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct; 96 (4): 470-476. doi: 10.1038/clpt.2014.121. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24897241; PMCID: PMC4172546.
14. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011 Sep-Oct; 27 (5): 635-662. doi: 10.1016/j.cjca.2011.05.007. PMID: 21963058.
15. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Feb; 39 (2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 May; 39 (5): e158. doi: 10.1161/ATV.0000000000000081. PMID: 30580575.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözo lu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1; 36 (17): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25694464; PMCID: PMC4416140.
17. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 2019 Jan 18; 124 (2): 328-350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782. PMID: 30653440.
18. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7; 40 (3): 567-572. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02030-2. PMID: 12142128.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözo lu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss

- RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1; 36 (17): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25694464; PMCID: PMC4416140.
20. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24; 67 (20): 2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071. PMID: 27199064.
 21. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004 Jun 15; 109 (23 Suppl. 1): III50-III57. doi: 10.1161/01.CIR.0000131519.15067.1f. PMID: 15198967.
 22. Gina R, Gujral W, Neil Cottrell. Myalgia in Patients on High-Dose and Low-to-Moderate Dose Statin Therapy. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 39 (3) 202-206. <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2009.tb00453.x>
 23. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15; 92 (2): 152-160. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
 24. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004 Sep 15; 292 (11): 1307-1316. doi: 10.1001/jama.292.11.1307. Epub 2004 Aug 30. PMID: 15337732.
 25. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group; Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13; 376 (9753): 1658-1669. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60310-8. Epub 2010 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2011 Jan 8; 377 (9760): 126. PMID: 21067805; PMCID: PMC2988223.
 26. Robinson JG. The neuropsychology of statin intolerance. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Mar; 18 (3): 153-154. doi: 10.1038/s41569-020-00502-3. PMID: 33408360.
 27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8; 350 (15): 1495-1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583. Epub 2004 Mar 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Feb 16; 354 (7): 778. PMID: 15007110.
 28. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16; 294 (19): 2437-2445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437. Erratum in: *JAMA*. 2005 Dec 28; 294 (24): 3092. PMID: 16287954.
 29. Koren MJ. Statin use in a "real-world" clinical setting: aggressive lipid lowering compared with usual care in the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) trial. *Am J Med*. 2005 Dec; 118 Suppl. 12A: 16-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.003. PMID: 16356803.
 30. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7; 352 (14): 1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa050461. Epub 2005 Mar 8. PMID: 15755765.
 31. Martineau P, Gaw A, de Teresa E, Farsang C, Gensini GF, Leiter LA, Langer A; ACTFAST investigators. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis*. 2007 Mar; 191 (1): 135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.019. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16643923.
 32. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004 Jun 15; 109 (23 Suppl. 1): III50-III57. doi: 10.1161/01.CIR.0000131519.15067.1f. PMID: 15198967.
 33. Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Jul; 5 (7): 703-729. doi: 10.1517/17425250902976854. PMID: 19442037.
 34. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, Li Y. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Dec; 44 (6): 858-867. doi: 10.1111/jcpt.13025. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31436349.