

# Co by měl revmatolog vědět o statinech a jejich nežádoucích účincích

## What a rheumatologist should know about statins and their side effects

Jan Piřha

Interní klinika 2. LF a FN Motol a Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

✉ doc. MUDr. Jan Piřha, CSc. | jan.pitha@fnmotol.cz | www.ikem.cz

### Klíčové slová/Klíčová slova

muskuloskeletální obtíže  
reumatologie  
statiny  
vedlejší účinky

### Key words

musculoskeletal problems  
rheumatology  
side effects  
statins

*Doručené do redakcie/*

*Doručeno do redakce/Received*

*15. 4. 2018*

*Prijaté po recenzii/*

*Přijato po recenzii/Accepted*

*11. 5. 2018*

### Abstrakt

V posledních letech jsme svědky dalších úspěchů při prevenci a léčbě aterosklerózy a jejích komplikací. Pomoc naprostě většině rizikových pacientů je však možná již dlouho v ambulancích lékařů internistů, včetně revmatologů a to široce dostupnými léky, inhibitory 3-methyl-3-glutaryl-CoA-reduktázy (statiny). Ty stále patří k nejuspěšnějším a nejúčinnějším v prevenci a léčbě aterosklerotického postižení. Jejich nežádoucí účinky existují, ale jsou vzácné; velice vzácné pak jsou ty opravdu závažné. Mezi relativně nejčastějšími vedlejšími účinky statinů patří svalové obtíže, se kterými se často setkávají revmatologové, včetně těch závažnějších. V tomto článku bychom chtěli uvést přehled nežádoucích účinků statinů a jejich řešení.

### Abstract

In recent years, we have witnessed further successes in the prevention and treatment of atherosclerosis and its complications. However, most of patients at risk were manageable already long time by hands and brains of physicians with internal medicine background, including rheumatologists. They could accomplish this mission by widely available drugs, 3-methyl 3-glutaryl CoA reductase inhibitors (statins). These still rank among the most successful and effective in the prevention and treatment of atherosclerosis and its complications. Their side effects exist but are quite infrequent, very rare are serious ones. The most common side effects are with statins associated myopathies, often encountered by rheumatologists (especially more serious forms). In this article, we would like to provide an overview of the adverse effects of statins and their solutions.

## Úvod

V posledních letech jsme svědky nevídaných úspěchů při prevenci a léčbě aterosklerózy a jejích komplikací. Nejviditelnější jsou úspěchy léčby komplikací a následků tohoto onemocnění pomocí drahých technologií prováděných vysoce specializovanými pracovišti, počínaje angioplastikami koronárních, karotických a končetinových tepen a konče implantacemi mechanických srdečních podpor a srdečními transplantacemi.

Méně viditelným faktem je, že tyto úspěchy se týkají méně než poloviny postižených. Více než polovina osob totiž podlehe první atace aterosklerotické komplikace dříve, než se dostane ke zmíněným léčebným metodám [1]. Proto je velký důraz kladen i na méně viditelnou, nicméně vysoce efektivní prevenci aterosklerózy. Její kouzlo

je v obrovské dosažitelnosti, tedy v možnosti ji provádět napříč lékařskými specializacemi; velkou roli mohou hrát i specializace mimomedicínské. Základem je totiž i úprava životního stylu – abstinence kouření, pohybová aktivita a dietní opatření. U vysoce rizikových osob pak hraje zásadní roli farmakoterapie.

Dle posledních dat by měly být u rizikových osob hladiny LDL-cholesterolu sníženy k velice nízkým hodnotám v rozmezí 1,3–1,0 mmol/l [2]. I v této oblasti dochází k výraznému posunu vpřed – byly objeveny, vyvinuty a do praxe jsou zaváděny zcela nové generace hypolipemických léků typu vakcín – inhibitorů proprotein konvertázy subtilisin kexin 9 (PCSK9i) [3]. Bez zajímavosti není i nedávný úspěch protizánětlivého léku (inhibitoru interleukinu 1-beta – IL1β, který lipidy neovlivňuje – kanakinumabu zaznamenaný ve

studii CANTOS (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) [4].

Kromě farmakoterapie je znovuobjevována i metoda LDL-aferez, velice účinného prostředku snižování aterogenních lipidů a dalších částic případně i v kombinaci s novými léky [5]. Tyto metody jsou však finančně i logisticky náročné, budou se týkat zatím vysoce selektovaných pacientů v extrémním a běžnými prostředky nevladatelném riziku kardiovaskulárních příhod a budou tedy provozovány na specializovaných pracovištích.

Nicméně, pomoc naprosté většině rizikových pacientů byla a je možná již nyní, a to v ambulancích praktických lékařů, internistů a interně zaměřených specialistů, tedy jistě i revmatologů. Hlavním prostředkem jsou stále inhibitory 3-metyl-3-glutaryl-CoA-reduktázy (statiny), které v prevenci a léčbě aterosklerotického postižení patří mezi jednu z neúčpěšnějších skupin léčiv, podobně jako antibiotika v případě infekcí [6]. Ovšem zatímco problém se zmíněnými antibiotiky spočívá v jejich nadměrném užívání a z toho plynoucím následném vzniku bakteriální rezistence, problém u statinů je přesně opačný, tedy spočívá v jejich nedostatečném užívání (málo častém indikování nebo poddávkování), a z této skutečnosti plynoucího vzniku často fatálních a vždy fyzicky či psychicky handicapujících kardiovaskulárních příhod.

K nedostatečné léčbě statiny často přispívají zprávy o jejich nežádoucích vedlejších účincích, které často nepříznivě ovlivňují spolupráci pacientů, někdy i důvěru lékařů. Nežádoucí účinky statinů samozřejmě existují, ale jsou velice řídké. Mezi relativně nejčastější skutečné nežádoucí účinky patří svalové obtíže, se kterými se nejčastěji setkávají právě revmatologové. V následujícím článku bychom tedy chtěli podat stručný přehled nežádoucích účinků statinů z pohledu lékařů, kteří se léčbou statiny zabývají denně a které si dovolíme nazývat lipidology.

### Co znamená statinová intolerance?

Za intoleranci statinů považujeme subjektivní obtíže pacienta, pro které je nutné přerušit podávání statinu, či omezit jeho dávku. Jedná se nejčastěji o bolesti svalů, vzácněji o obtíže typu nespavosti, alergické reakce typu kožních eflorescencí, dyspeptické obtíže a další. Velice vzácně může dojít k rabdomyolýze, tedy těžkému postižení a nekróze příčně pruhovaných svalů s následným renálním selháním. Podrobně je tato problematika popsána ve společných doporučeních Slovenské aterosklerotické společnosti a České společnosti pro aterosklerózu [7].

### V čem se revmatologové a lipidologové scházejí?

Obě skupiny lékařů se zabývají subklinickými zánětlivými změnami, které se mění v závažné klinické projevy. Tyto změny postihují jak pohybový aparát, tak tepenný systém. Zatímco u revmatologických onemocnění se jedná o stále ne zcela objasněné autoimunní mechanismy, v případě lipidologů existuje téměř jistota, že hlavním viníkem jsou

modifikované aterogenní lipidové částice zvané LDL (Low Density Lipoproteins), které, jsou-li modifikovány, drhotně aktivují imunitní systém a působí zánětlivé změny v cévní/tepenné stěně [8]. LDL-částice lze stanovit v periferní krvi změřením LDL-cholesterolu běžně dostupnými metodami, a ten následně výrazně sníží podáním statinů. Statiny mohou příznivě ovlivnit i „klasická“ autoimunní revmatologická onemocnění typu revmatoidní artritidy, zřejmě i protizánětlivým působením [9]. Podrobněji je tato problematika rozebrána v článku prof. V. Bláhy, Vliv revmatologických onemocnění na kardiovaskulární riziko a na lipidogram, v tomto čísle Atheroreview (s. XXXn). Zánětlivá teorie aterosklerózy byla v zásadě potvrzena v již zmíněné studii CANTOS, ve které čistě protizánětlivý lék – kanakinumab snížil výskyt kardiovaskulárních příhod, a to i bez ovlivnění lipidového spektra [4]. Tato kapitola však není zdaleka uzavřena, jedná se totiž o velice drahou léčbu, při které došlo k vzestupu fatálních infekcí.

### V čem se revmatologové a lipidologové rozcházejí?

Právě v pohledu na poměr přínosu/rizika léčby statiny.

Revmatologové se jednoznačně častěji setkávají s nežádoucími účinky statinů na pohybové ústrojí, a proto bývají při léčbě statiny opatrnější. Vidí totiž často jejich závažné nežádoucí účinky poškozující pohybový aparát. Jedná se však o velice selektovanou skupinu osob.

Lipidologové se dívají na léčbu, či spíše „neléčbu“ statiny z opačné strany. Vidí infarkty myokardu a/nebo cévní mozkové příhody, které vůbec nemusely nastat, kdyby pacienti statiny užívali nebo jejich užívání nepřerušovali, případně neukončovali. Toto, bohužel, není pouze domněnka, ale fakt prokázáný dánskou studií, během níž se hrála velice negativní úlohu méně zodpovědná média. Na základě negativních informací, které o vedlejších účincích statinů tato média zveřejňovala, pacienti ve významném počtu v průběhu této analýzy přestávali statiny užívat, následkem čehož došlo k vzestupu počtu fatálních infarktů myokardu [10]. Psychologický efekt špatné pověsti statinů prokázala i lipidová část studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [11]. Po „odslepení“ popisovali pacienti v této studii bolesti svalů mnohem častěji, než když nevěděli, že statiny užívají. Na druhé straně lipidologové mohou v zápalu pro léčbu statiny jejich, byť vzácné, nežádoucí účinky podcenit či bagatelizovat, což by mohlo vést k trvalému postižení pacientů.

V zásadě lze konstatovat, že revmatologové vědí více o nežádoucích účincích statinů a lipidologové zase více o jejich účincích žádoucích.

### Jaké jsou závažné nežádoucí účinky statinů? Se statiny asociovaná autoimunní (nekrotizující) myopatie

V zásadě existuje pouze jedna velice závažná ohrožující komplikace léčby statiny, jejíž řešení patří do rukou revma-

tologů. Jedná se o se statiny asociovanou autoimunitní myopatii [12]. V případě, že se během léčby statiny její příznaky objeví, je nutné neprodleně a trvale statiny vysadit a ve většině případů kontaktovat revmatologické pracoviště. U postižených pacientů se bolesti svalů objeví atypicky až několik měsíců či dokonce let po jejich podávání a tyto obtíže trvají i po vysazení léčby. Jedná se o již trvalý vznik a přítomnost protilátek proti enzymu 3-metyl-3-glutaryl-CoA-reduktáze. K tomu, aby se předešlo závažnému a nevratnému poškození svalů je někdy nutná i velice agresivní terapie kortikoidy, metotrexátem nebo dalšími imunosupresivy. Průkaz tohoto onemocnění je možný pomocí protilátek proti 3-metyl-3-glutaryl-CoA-reduktáze; dříve prováděná svalová biopsie u jasných případů již není v současnosti nutná. Kromě klinických projevů – silných myalgií – je hlavním kritériem vzestup kreatinkinázy nad 5násobek, častěji nad 10násobek referenčních hodnot a již zmíněná přítomnost protilátek. Tato komplikace je však poměrně vzácná, četnost je uváděna přibližně 1–2 pacienti na 100 000 léčených. Vzhledem k tomu, že autor tohoto článku již zaznamenal 2 případy ve své ambulanci, lze se domnívat, že výskyt bude čtenější; záleží jistě i na tom, jak často se na tuto poruchu myslí.

### Jaké jsou možné nežádoucí účinky statinů? Běžná statiny navozená myopatie

Obecně svalové obtíže způsobené statiny skutečně existují, a přestože nejsou tak závažné jako výše popsané autoimunitní poškození, mohou vést k ukončení terapie. Jejich četnost představuje přibližně 10 % ze všech uživatelů statinů. V těchto případech se bolesti svalů většinou objeví do několika dnů/týdnů po jejich nasazení. Nástup nových symptomů se však může objevit i po několikaletem užívání po zvýšení dávky statinu nebo při interakci s jiným lékem. Symptomy se objevují častěji u fyzicky aktivních osob.

Hlavním rizikovým faktorem jsou lékové interakce: udává se, že zodpovídají za přibližně 60 % všech nežádoucích účinků statinů. Mezi hlavní negativně interagující léky patří makrolidová antibiotika a imunosupresiva. Bolesti postihují především svaly horních a dolních končetin, přednostně v jejich proximálních částech. Pacienti popisují silné bolesti stehien, pokud se například zvedají ze židle, poměrně často popisují i bolesti lýtkových svalů při delší chůzi. Nemáme zcela spolehlivý a dostupný objektivní ukazatel této komplikace, jsou proto používány skórovací systémy určující pravděpodobnost statinové myopatie na základě subjektivních obtíží konkrétního pacienta, doplněné laboratorními vyšetřeními kreatinkinázy (CK). Svalové obtíže klinicky definujeme jako myalgie (pouze bolest svalů bez klinického a laboratorního korelátu), myopatie (bolest svalů provázená zvýšením CK) a rabdomyolýzu (známky renální insuficience způsobené svalovou nekrózou a uvolněním myoglobinu). Rabdomyolýza je však velice vzácná a téměř vždy jí předchází výrazné obtíže. Poslední doporučení Evropské spo-

lečnosti pro aterosklerózu zahrnují všechny typy svalových obtíží (bolesti, slabost, křeče); ty dále dělí podle to, zda je hodnota CK normální nebo zvýšená [13]. V tomto kontextu vyvstává otázka, zda statiny indikovat u velmi rizikových pacientů bez symptomů, ale s vyšší CK. Odpověď odborníků zní jednoznačně, že ano, pokud hodnoty CK nepřekračují 5násobek referenčních hodnot [14].

### Diabetes mellitus

V případě diabetes mellitus byla souvislost podávání statinů s jeho vznikem prokázána [18].

Při podrobnějších analýzách však bylo zjištěno, že diabetes mellitus při léčbě statiny vzniká u osob, které jsou již ve stadiu prediabetu a statiny pouze urychlí posun glykemií do diabetického pásma. Pacienti s prediabetem a diabetem patří současně k nejrizikovějším z hlediska vzniku a nepříznivého průběhu kardiovaskulárních příhod a z léčby statiny nejvíce profitují. Doporučujeme proto i při vzestupu glykemie ponechat léčbu statiny a upozornit pacienty na nutnost důsledného dodržování životního stylu, především dietních opatření. Ve vybraných případech zvažujeme doplnění menší dávkou metforminu (500–850 mg denně).

### Jaterní poškození

Vzestup jaterních testů většinou není spojen s léčbou statiny. Ve studii GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) dokonce pacienti s vyššími hodnotami jaterních testů profitovali z léčby více než pacienti s normálními jaterními testy [19]. Je však nutné upozornit, že při ALT (alanin aminotransferáze) vyšší nad 3násobek referenčních hodnot bychom měli být i při léčbě statiny opatrnější [20]. Vyvíjejí se algoritmy, které by dokázaly případný nepříznivý efekt statinů na jaterní poškození určit [21]. Z praktického hlediska je třeba upozornit, že při svalových obtížích pacienta, vzestupu CK a současném vzestupu AST (aspartát aminotransferázy) se v naprosté většině případů jedná o AST původem ze svalů, a nikoli o jaterní poškození. Velice vzácně se může jednat o určitý druh autoimunitní hepatitidy. Ze zkušenosti autora (2 případy, obě pacientky byly zdravotnice) byla tato komplikace spojena s autoimunitním onemocněním štítné žlázy. U výrazných poruch funkce jater je jistě třeba opatrně postupovat u všech léků a rozhodně se nejedná o specifikum léčby statiny.

### Ostatní nežádoucí účinky

Ostatní publikované nežádoucí účinky statinů jsou spíše „mediálního“ typu. Patří k nim vyvolání demence [22], nádorových onemocnění [23] a další onemocnění, což nebylo nikdy prokázáno. V případě renálního poškození byl u většiny statinů spíše popsán renoprotektivní efekt, závislý i na době terapie [24]. Je nutné dodat, že v jedné studii (PLANET 1 a 2) byl zaznamenán mírně vyšší výskyt renálních komplikací u pacientů s proteinurií v případě vysokých dávek rosuvastatinu (40 mg) [25].

Statiny také není vhodné vysazovat před operačním zákrokem, především u cévních revaskularizačních výkonů, ale ani u nevaskulárních operací [26].

Opatrnost je však nutná u již přítomné anamnézy myopatie/neurologického onemocnění, u žen vyššího věku (> 80 let), u osob s gracilní tělesnou konstitucí, u polymorbidních pacientů s polypragmazií jakýchkoli léků a u osob s nadměrným příjmem alkoholu.

Vhodné je také vyloučit subklinickou hypotyreózu (bez klinických příznaků, ale s vyšší hladinou tyreoidu stimulujícího hormonu), především u žen.

### Jak správně postupovat při indikování statinů?

Před indikací statinů je třeba nejprve posoudit, zda jsou u pacienta potenciálně přítomny hlavní rizikové faktory statinové myopatie, kterými jsou:

- již přítomná náchylnost k myopatiím/neuropatiím
- lékové interakce především s makrolidy a imunosupresivy (pacienti s transplantovanými orgány)
- věk > 80 let
- pokročilá renální či jaterní insuficience (v tomto faktoru se však statiny neliší od většiny ostatních léků)

V případě symptomů ukazujících na nežádoucí vedlejší účinky podávání statinů je nutné zjistit, zda se skutečně jedná o statinovou myopatii a diferenciatně diagnosticky vyloučit hypotyreózu, výraznou deficienci vitamínu D, lékové interakce, větší svalovou zátěž a další možné příčiny.

Vyšší hodnoty CK myopatii potvrzují, ale normální hladiny ji nevylučují. Doporučujeme provést terapeutický pokus, který spočívá v přerušení podávání statinů na dobu 14–21 dnů a následně obnovení jejich podávání. Pokud

obtíže neodezní, jedná se ve většině případů o jiný problém než statinovou myopatii.

U výše zmíněné statinové autoimunní myopatie obtíže také přetrvávají, ale po celou dobu jsou provázeny zvýšenými hodnotami CK.

### Diferenciální diagnostika autoimunní a neautoimunní statinové myopatie

Diferenciální diagnostika obou komplikací je uvedena v tab. U vysoce rizikových pacientů (s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční, dolních končetin, ischemickou mozkovou příhodou) se snažíme snížit hodnotu LDL-cholesterolu i jinými prostředky než statiny, a to počínaje i léky neověřenými v rozsáhlých studiích (fibráty, niacin), nutraceutiky (steroly, stanoly, omega-3 mastné kyseliny ap) [15], případně zcela novými, ale finančně náročnými léčivy či postupy [3,5].

Nejednotnost stále panuje v oblasti léčby či prevence statinové myopatie podáváním koenzymu Q10, případně vitamínu D [16, 17]. Nelze je doporučit na bázi medicíny založené na důkazech (EBM), tam studie nemáme, nebo jsou kontroverzní. Někteří z nás však u vybraných pacientů někdy využívají jejich určitého placebo efektu, protože se jedná o finančně nenáročná a bezpečná látky. Alternativními a do určité míry ověřenými postupy je menší (i obdenní) dávka statinů doplněná vždy ezetimibem nebo jinými hypolipemiky, případně kombinace fibrátu s ezetimibem.

### Závěr

Nejzávažnější vedlejší účinek léčby statiny je, pokud je pacient neuvžívá.

V každém případě je třeba zdůraznit, že robustní data, která potvrzují pozitivní a protektivní kardiovaskulární

Tab | Diferenciální diagnostika autoimunní a neautoimunní statinové myopatie a léčebné postupy

DIAGNOSTICKÉ FAKTORY	STATINOVÁ MYOPATIE	
	autoimunní myopatie	neautoimunní myopatie
začátek symptomů	po několika letech, měsících užívání, bez jasné vyvolávající příčiny	do několika dnů/týdnů od začátku podávání, příčina obtíží po několika letech jasná (podávání dalších léků, větší fyzická zátěž, viróza ap)
	většinou vysoké intenzity	většinou mírné až střední intenzity
kreatinináza	většinou > 10násobek referenčních hodnot	většinou 5–10násobek referenčních hodnot,
	přetrvává i po vysazení	pokles po vysazení (až po zcela v normativní hodnoty)
podávání statinů ukončeno	obtíže přetrvávají v nezměněné intenzitě	ústup obtíží 2–3 týdny po ukončení podávání
protilátky proti HMGCoA-reduktáze	přítomny	nepřítomny
	doživotní vysazení statinů	možné zkoušet nižší/obdenní dávky statinů, především u myopatii bez elevace kreatininázy
DALŠÍ LÉČEBNÝ POSTUP	vždy alternativní terapie	vhodné konzultovat pracoviště specializované na léčbu poruch látkové výměny lipidů
	imunosupresivní léčba (dle příznaků na revmatologickém pracovišti)	

HMGCoA – 3-methyl 3-glutaryl koenzym A reduktáza

účinky statinů jsou jednoznačným zdůvodněním toho, abychom se snažili pacienty statiny léčit i v netypickém režimu, případně se snažili o snížení hodnot LDL-cholesterolu jinými prostředky. Vzhledem k vysokému riziku nepodávání, respektive neužívání statinů pro pacienty ve vysokém kardiovaskulárním riziku je třeba vyloučit eventuální jiné příčiny „statinových nežádoucích vedlejších účinků“ jako myalgií/elevací CK ve skutečnosti vyvolaných „nestatinovými“ revmatologickými, neurologickými a dalšími onemocněními, nadměrnou fyzickou zátěží u netrénovaných osob nebo nadměrným příjmem alkoholu. Obecným řešením je uklidnění pacienta, tedy zcela otevřeně s ním/probrat tuto problematiku (nejlépe hlubokým a melodickým hlasem), opakovaně zdůraznit nutnost důsledných režimových opatření a při jasné statinové intoleranci zvolit alternativní přístup léčby. Všechny vysoce rizikové pacienty s možnou intolerancí statinů by měl vyšetřit zkušený odborník v této oblasti – většinou lipidolog.

Na jedné straně by si tedy měl revmatolog uvědomit, že závažné vedlejší účinky statinů jsou velmi vzácné a je extrémně riskantní vysazovat tuto léčbu především u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotického původu. Na druhé straně by si měl i lipidolog uvědomit, že i vzácné vedlejší účinky statinů charakteru autoimunitních reakcí mohou nastat a mít závažné následky a že je v těchto případech vhodné konzultovat revmatologické pracoviště. Nejlepší prevencí závažných nežádoucích účinků léčby statiny je však dobře informovaný pacient, například formou krátkého informačního letáku, předaného lékařem [27], viz doporučení k poučení pacienta uvedené níže.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001 a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN MOTOL*

#### Doporučení k poučení pro pacienta formou krátké informace/letáku. Upraveno dle [27].

Vážená paní, Vážený pane,

byly vám předepsány léky na snížení nebezpečného cholesterolu, který jsme objevili ve vašem těle. Tyto léky nazývají se statiny. Byly vám předepsány proto, abychom u Vás co nejvíce snížili riziko srdečního infarktu, případně mozkové mrtvice.

Je nutné užívat tyto léky zcela pravidelně a přesně tak, jak byly doporučeny.

V návodech přiložených k lékům je popsána řada vedlejších účinků, které jsou většinou naprosto vzácné. Totéž se týká negativních mediálních zpráv o vedlejších účincích statinů, se kterými se můžete setkat na internetu, v televizi, časopisech a jinde a které jsou velmi často naprosto nepravdivé.

Pokud by Vás však přesto něco znepokojilo, případně by se u vás objevily nějaké obtíže, určitě se, prosíme, obraťte na nás a léky bez porady s námi nevysazujte. V krajním případě, když se s námi nemůžete okamžitě poradit (víkendy, svátky, dovolená ap.), je přestaňte užívat maximálně na dobu, nežli se s námi budete moci poradit.

Noste s sebou, prosíme, ke každému lékaři seznam všech léků, které užíváte včetně těch, které jste si koupili sami bez předpisu v lékárně. Mějte přehled o tom, jak léky užíváte a kolik tablet od každého léku vám ještě zbývá. Je to velice důležité pro vašeho lékaře, aby mohl úspěšně vést vaši léčbu a včas zabránit případným nežádoucím účinkům.

#### Literatura

1. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985–1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96(11): 3849–3859.
2. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485–494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>>.
3. Soška V, Vrablík M, Bláha V et al. PCSK9 inhibitors – new possibilities in the treatment of hypercholesterolemia: For which patients will be indicated? Czech atherosclerosis society statement. Article in Czech. *Vnitř Lek* 2016; 62(4): 329–333.
4. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM et al. [CANTOS Trial Group]. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10118): 319–328. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)>.
5. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. The role of PCSK9-inhibitors and of lipoprotein apheresis in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia: A rivalry, or are things quite different? Article in Czech. *Vnitř Lek* 2018; 64(1): 43–50.
6. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24): 2340–2346.
7. Pella D, Gvozdjaková A, Lietava A et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a Českej spoločnosti pro aterosklerózu. *Atherorevue* 2016; 1(1): 7–13.
8. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015; 116(2): 307–311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301313>>.
9. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T et al. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00024>>.
10. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016; 37(11): 908–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>>.
11. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. [ASCOT Investigators]. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;

- 389(10088): 2473–2481. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)>.
12. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016; 374(7): 664–669. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1515161>>.
13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. [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; 36(17): 1012–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>>.
14. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA et al. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58(2): 233–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.019>>.
15. Ward N, Sahebkar A, Banach M et al. Recent perspectives on the role of nutraceuticals as cholesterol-lowering agents. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(6): 495–501. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000455>>.
16. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP et al. [Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group]. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 2015; 178: 111–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.118>>.
17. Littlefield N, Beckstrand RL, Luthy KE. Statins' effect on plasma levels of Coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26(2): 85–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/2327-6924.12046>>.
18. 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)>.
19. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. [GREACE Study Collaborative Group]. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376(9756): 1916–1922. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)>.
20. Kim H, Lee H, Kim TM et al. Change in ALT levels after administration of HMG-CoA reductase inhibitors to subjects with pretreatment levels three times the upper normal limit in clinical practice. *Cardiovasc Ther* 2018; 36(3): e12324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12324>>.
21. Hong JY, Kim HS, Choi IY. Pilot Algorithm Designed to Help Early Detection of HMG-CoA Reductase Inhibitor-Induced Hepatotoxicity. *Healthc Inform Res* 2017; 23(3): 199–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4258/hir.2017.23.3.199>>.
22. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5804. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-24248-8>>.
23. Kim MK, Myung SK, Tran BT et al. Statins and risk of cancer: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Indian J Cancer* 2017; 54(2): 470–477. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_214\\_17](http://dx.doi.org/10.4103/ijc.IJC_214_17)>.
24. Nikolic D, Banach M, Nikfar S et al. [Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group]. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013; 168(6): 5437–5447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.060>>.
25. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 ;3(3): 181–190. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3)>.
26. Dunkelgrun M, Schouten O, Feringa HH et al. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(4): 418–422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/O1.aco.0000236142.53969.7e>>.
27. Pitřha J. How to create cooperative patient for antihypertensive and hypolipidemic therapy. *Vnitr Lek* 2017; 63(4): 272–276.