

Are Statins Reliable Drugs as Mentioned? Indications and Risks for Statins

Statinler Söylenildiği Gibi Güvenilir İlaçlar mıdır? Endikasyon ve Risk Açısından Statinler

Endikasyon ve Risk Açısından Statinler / Indications and Risks for Statins

Irmak Ferah[1], Ümit Avşar[2], Abdülmecit Albayrak[3]
[1]Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, [2]Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı,
[3]Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

Özet

3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) kolesterol biyosentezinin güçlü inhibitörleridir ve bu ilaç grubu yaygın olarak kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde serum kolesterol düzeylerini düşürmek için kullanılırlar. Ayrıca, statinler kolesterol düşürücü etkilerinin dışında vasküler fonksiyon üzerine bir dizi yararlı etki gösterirler. Endotel fonksiyonunu iyileştirmeleri, antioksidan özellikleri, plak stabilizasyonu, inflamatuar yanıtı inhibe etmeleri ve immünomodülatör etkileri statinlerin pleiotropik etkiler olarak da adlandırılan bu etkileri içerisinde sayılabilir. Ayrıca, statinlerin kemik ve bazı sistemik hastalıklar üzerine de olumlu etkileri vardır. Son yıllarda, statinlerin güvenliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Bu ilaçların hiçbir yan etkisinin olmadığı söylenemez fakat statin ile tedavi edilen hastalarda çok az önemli yan etki gözlenmiştir. Tüm endikasyonları ve yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, statinlerin faydaları daha ağır basmakta ve sonuç hala güçlü bir şekilde statinlerin lehine olmaktadır.

Anahtar Kelimeler

Statin; HMG-CoA Redüktaz; Kolesterol

Abstract

The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis and they are widely used to lower serum cholesterol levels in the prevention of cardiovascular diseases. In addition, statins exert a number of beneficial effects on vascular function beyond their cholesterol lowering effects. These so-called pleiotropic effects include improvement of endothelial function, antioxidant properties, stabilization of plaques inhibition of inflammatory responses and immunomodulatory actions. Furthermore, statins have beneficial effects on the bone and some systemic diseases. In recent years, the safety of statins has become controversial. Statins are not completely free of side effects but few significant side effects were observed in patients treated with statins. Taking all the indications and side effects of statins into consideration, it is our belief that benefits of medication outweigh the side effects and result in favor of statin therapy.

Keywords

Statin; HMG-CoA Reductase; Cholesterol

DOI: 10.4328/JCAM.1488 Received: 24.12.2012 Accepted: 21.01.2013 Printed: 01.07.2014 J Clin Anal Med 2014;5(4): 341-346
Corresponding Author: Ümit Avşar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı,
T.: +90 4422312766 F.: +90 4422360968 E-Mail: dravsar@gmail.com

Giriş

Kolesterol kanda ve tüm vücut hücrelerinde bulunan mum yapısında yağ benzeri bir maddedir. Memeli hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve sağlıklı bir vücudun önemli bir parçasıdır çünkü hücre zarları ve bazı hormonların üretiminde kullanılır ve diğer gerekli bedensel işlevleri yerine getirir. Kolesterolün bir bölümü doğrudan yiyeceklerden gelmekle birlikte, çoğu vücutta ve esas olarak karaciğerde, besinlerle alınan doymuş yağlardan üretilir. Kolesterol biyosentezi, 30'dan fazla enzim içeren kompleks bir süreçtir. Kolesterol biyosentez yolağının ayrıntıları özellikle 1950'lerde ve 1960'larda, Merck Araştırma Laboratuvarları da dahil olmak üzere pek çok kurum tarafından çalışılmıştır [1]. Birçok hormonun yapıtaşı olan kolesterolün kan normal değerlerinin üzerinde bulunması istenmeyen komplikasyonlara yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup en önemli tehlikesi mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olan koroner kalp hastalığına yol açabilmesidir [2]. Koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörlerinden biri hiperkolesterolemidir. Modern, sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedeni olan koroner kalp hastalığı, perifer arterleri ve serebral dolaşımı da etkileyebilen ve yaşamı tehdit eden diğer koşullara neden olan sistemik bir hastalık olan aterosklerozun önemli bir klinik bulgusudur [3].

Günümüzde dünyada her yıl 3,8 milyon erkek ve 3,4 milyon kadın koroner arter hastalığı ölmektedir [4]. 1996 yılında yapılan "The Global Burden of Disease" çalışmasına göre, 1990 yılında, gelişmekte olan ülkelerdeki toplam 6,2 milyon ölümün 3,5 milyonu koroner arter hastalığı kaynaklıdır. Öngörülere göre 2020 yılında bu ülkelerdeki 11,1 milyon ölümün 7,8 milyonu koroner arter hastalık kaynaklı olacaktır [5]. 2006 yılına yapılmış başka bir çalışmaya göre, koroner arter hastalıkları önümüzdeki 20 yıl içinde ölümlerin önde gelen sebeplerinden biri olacaktır [6]. 1950'lerde Dawber önderliğinde kan kolesterolüyle diğer potansiyel risk faktörleri ve koroner hastalık kaynaklı ölüm arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla başlayan Framingham çalışması yüksek plazma kolesterol seviyesi ve koroner kalp hastalığı kaynaklı mortalite arasında sağlam bir ilişki olduğunu kanıtladı [7]. Bu çalışma birçok farklı popülasyon çalışmalarıyla da doğrulandı [1]. Ayrıca; Keys liderliğinde 1950'li yıllarda başlatılan "Seven Countries Study" Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hem plazma kolesterol seviyesinin yüksek olduğunu hem de koroner kalp hastalığı ölüm oranının yüksek olduğunu gösterdi. Buna karşılık, Japonya ve Güney Afrika'da plazma kolesterol seviyesi ve koroner kalp hastalığı mortalitesi önemli ölçüde düşüktü [8]. Sonraki araştırmalar, koroner kalp hastalığı mortalitesinin çoğunlukla, total kolesterolün %70'ini oluşturan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolle ilişkili olduğunu, hâlbuki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesinin koroner kalp hastalığı mortalitesiyle ters orantılı olduğunu gösterdi. Bu çalışmalar, yükselmiş total (ya da daha doğrusu LDL) kolesterolun nedensel olarak koroner hastalıkla ilintili olduğunu ve dolayısıyla LDL'nin düşürülmesinin miyokart enfarktüsü ve diğer koroner durumların oluşma riskini azaltacağını savunan lipid hipotezinin doğmasına yol açtı [1]. Bundan dolayı kolesterolün biyosentez yolağı yeni ilaç araştırmalarında doğal bir hedef haline geldi. 1971' de Akiro Endo ve arkadaşları kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe edebilecek mikrobiyal metabolitleri tespit etmek için araştırmalara başladılar [9]. Daha ileri çalışmalar sonunda Penicillium citrinum tarafından üretilen ML-236A, ML-236B ve ML-236C isimli üç metabolit izole edildi. Bu çalışmalar; güçlü bir redüktaz inhibitörü olan mevastatinin keşfine yol açtı [10]. Daha sonradan mevastatinin etkisinin biyokimyasal mekanizması aynı ekip tarafından aydınlatıldı ve mevastatinin hem deney hayvanlarında hem de insanlarda LDL kolesterol seviyesini anlamlı ölçüde düşürdüğü gösterildi [11, 12]. Bu bulgular 1980 ve 1990'larda mevastatin analoglarının dünya çapında geliştirilmesini teşvik etti ve üç ilaç (lovastatin, simvastatin ve pravastatin) birçok ülkede onaylandı ve pazarlandı [13]. 1978'de Alberts, Chen ve arkadaşları Merck Araştırma Labaratuvarları'nda Aspergillus terreus'un fermantasyon sıvısından HMG-CoA'nın güçlü bir inhibitörü olan mevinolin (lovastatin)'i buldular [14]. Lovastatin'den farklı olarak sadece yan zincir olarak metil grubu içeren simvastatin ise 1988'de onaylandı ve dünya genelinde pazarlandı. Simvastatin'i 1991'de pravastatin takip etti ve ardından 1994'de fluvastatin, 1997'de atorvastatin, 1998'de serivastatin, 2003'te rosuvastatin ve 2009'da pitavastatin piyasaya çıktı. Bu moleküller ardı ardına ABD'de Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alarak piyasaya verildi. Bir yandan yeni statin molekülleri geliştirilirken bir yandan da bu moleküllerle yapılan çalışmalar LDL değeri ne kadar düşük olursa kalp-damar sağlığı açısından o kadar iyi olacağı yönünde sonuçlar veriyordu.

Statinlerin kardiyovasküler vakaları azalttığını gösteren randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma ilk 1994 yılında yayınlandı [15]. 5 yıl süren 90.000'den fazla katılımcının oluşturduğu 14 ayrı statin meta-analiz çalışması statin tedavisinin düşürülen her mmol/L LDL kolesterol seviyesi için kardiyovasküler vakaların insidansını yaklaşık %20 azalttığını gösterdi [16]. Klinik çalışmalara dayanan bu güçlü kanıt sonucu küresel statin satışlarının 2006 yılında 23 milyar dolara ulaştığı bilinmektedir [17].

Statin Endikasyonları

Kardiyovasküler Etkileri

Statin tedavisinin en önemli klinik yararı, serum LDL-C seviyesini önemli ölçüde düşürmesidir. Çok geniş kapsamlı olan ve 2000'den daha fazla hastayı kapsayan STELLAR çalışmasında rosuvastatin (10-40 mg), atorvastatin (10-80 mg), simvastatin (10-80 mg) ve pravastatin (10-40 mg) değişik doz aralıklarında birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. 6 hafta takipli bu çalışmanın sonucuna göre mevcut doz aralıklarında rosuvastatin; atorvastatine göre %8, pravastatine göre %26, simvastatine göre %18 oranında daha fazla LDL düşüşü sağlayarak diğer statinlerden daha etkili olduğunu göstermiştir [18]. Statinlerin etkinliklerini karşılaştıran birçok randomize klinik çalışma yapılmıştır ve statinlerin LDL üzerine olan etkileri kıyaslandığında rosuvastatinin eşdeğer miligram dozunda diğer statinlerden daha fazla LDL düşüşü sağladığı gözlenmiştir. Yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda 3 güçlü statin olan atorvastatin, rosuvastatin ve yeni geliştirilen pitavastatinin etkinlikleri kıyaslandığında üç statinin de LDL seviyesini eşit derecede düşürdüğü gözlenmiştir [19].

Düşük HDL seviyesi de koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Birçok koroner arter hastasında kan LDL seviyesinin normal olmasına rağmen HDL seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir. Birçok çalışma artmış trigliserid ile seyreden düşük HDL seviyesinin koroner arter hastalığının habercisi olduğunu kanıtlamıştır [20]. LIPID ve CARE çalışmaların kümülatif analizine göre HDL kolesterolü LDL seviyesi 125 mg/dl in altında olan hastalarda, 125 mg/dl ve üstünde olan hastalara göre tekrarlayan koroner arter hastalığı vakalarının daha güçlü bir belirleyicisidir [21]. Özellikle metabolik sendromu olan ve yüksek risk taşıyan bireylerde HDL seviyesini yükseltmenin LDL seviyesini düşürmek kadar önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Statinlerle tedavi LDL seviyesini düşürerek koroner arter hastalığı riskini azaltmada etkili olsa da düşük HDL ile ilişkili kalan risk yine de önemlidir [22, 23]. Dünya literatürlerinden elde edilen bilgilere göre statin tedavisini takiben HDL seviyesinde %5-10'luk bir artış gözlenmektedir. Statinlerin HDL seviyesini ılımlı bir şekilde artıran bu etkisi doza bağımlı değildir [24]. Statinler HDL seviyesini artırmaya muktedirdirler fakat bu etkileri trigliserid ve LDL üzerindeki etkileriyle kıyaslandığında daha küçüktür. Kardiovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranların çok yüksek olması ve her geçen gün artan bir şekilde antihiperlipidemik ilaç kullanımı bu ilaçların etkileri üzerine birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Klinik ve deneysel veriler statinlerin faydalarının lipit düşürücü etkilerinin ötesinde olduğunu ve bilinen yararlarının sadece lipit düşürücü etkileri aracılığıyla olmadığını ve bu etkilerinin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkiler olarak ortaya çıktığını düşündürmüştür [25, 26].

Statinlerin Pleiotropik Etkileri

1. Statinlerin Antinflamatuar Etkileri

Vasküler inflamatuar yanıt trombüs oluşumu, anjiyogenez, neointimal kalınlaşma ve ateroskleroza yol açan karmaşık bir süreçtir [27]. Son araştırmalar koroner arter hastalığı ve aterosklerozun diğer belirtilerinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermiştir ve son zamanlarda yapılan çalışmalar aterogenez patogenezinde inflamatuar sürecin önemini vurgulamıştır. C-reaktif protein, tümör nekrozis faktor alfa (TNF-α), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), interlökin-6 (IL-6), adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve serum amiloid A gibi artmış inflamasyon belirteçleri ilk ve tekrarlayan kardiyovasküler olay riski ile ilişkili bulunmuştur [28]. Ridker ve arkadaşları yaptıkları 5742 kişilik çalışmada serum LDL seviyeleri normal ancak serum CRP (C-reaktif protein) düzeyleri yüksek hastalarda statin tedavisinin koroner olay insidansını azalttığını göstermişlerdir [29]. Benzer çalışmaların artmasıyla statinlerin direk antiinflamatuvar etkileri belirlenmiş ve statin tedavisinin inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP değerlerini azalttığı ve bunu lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir [30]. C reaktif proteini; endotel hücreler tarafından üretilen nitrik oksit üretimini azaltır ve adezyon moleküllerinin endotelyal ekspresyonunu artırır [31, 32]. CRP doku faktörü salınımını artırmasının ve endotel hücrelerdeki öldürücü-T hücrelerinin etkisini potansiyalize etmesinin yanı sıra monositlerin kemotaksisinde ve aterosklerotik plaklarda köpük hücre oluşumunda çok önemli bir rol oynar [33, 34]. Plak oluşumundaki direkt rolünün yanı sıra CRP stabil olmayan plakların vasoreaktivitesini de artırır. CRP gibi akut faz reaktan proteinlerinin statine bağlı olarak azalması statinlerin antiinflamatuar etkisinin güçlü bir göstergesidir [35, 36]. Ayrıca ICAM–1 gibi inflamasyonun başlaması ve devamında önemli lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu da statinler tarafından inhibe edilmektedir [37]. Hasara karşı erken vasküler yanıtta lökosit (CD11b gibi) ve endotel hücrelerdeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Hücresel adhezyonu artırmasına ek olarak sitokinler kemotaksisi artırırlar ve vasküler proliferasyonu uyarırlar. Statinler sinyal ileten kaskatların reseptöre bağlı aktivasyonunun inhibe ederek inflamatuar kaskatta bu olayların birçoğunu etkilerler [38]. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma pravastatinin MCP-1 ekspresyonunu, monosit infiltrasyonunu ve proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir [39]. Simvastatinin nitrik oksit eksikliği gösteren kemirgen modelinde, lökositlerin damar duvarında yuvarlanmasını, duvara yapışmalarını ve göçlerini azalttığı bilinmektedir. Simvastatin aynı zamanda endoteliyal ve monosit adezyon molekülü salınımını ve monosit CD11b ekspresyonunu azaltır [40]. Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada serivastatininin serum TNF-α ve IL-1β seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir [41]. Statinler ayrıca inflamatuar ve vasküler hücrelerde nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivitesini azaltarak sitokin ve adezyon molekülü salınımını baskılamaktadırlar [39]. Bu gözlemler statinlerin inflamatuar prosesi zayıflatmadaki rolünü ve nihayetinde kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmadaki öneminin altını çizmektedir.

2. Statinlerin Endotel Üzerine Etkileri

Vasküler endotel, vasküler duvardaki kontraktil durumu ve hücresel kompozisyonu düzenleyen önemli bir otokrin ve parakrin bir organ olarak hizmet vermektedir. Hiperkolesterolemi endotel fonksiyonunu bozar ve endotel disfonksiyon aterosklerozun en erken belirtilerinden biridir [42]. Endotel disfonksiyonunun genel bir göstergesi endotel kaynaklı nitrik oksitin sentez, salınım ve aktivitesinin bozulmasıdır [43]. Statinler; kolesterol seviyesini düşürerek, endotelyal nitrik oksit sentezini stimüle ve up-regüle ederek [44] ve oksidize LDL 'nin azaltılması gibi antioksidatif etkileriyle [45, 46] nitrik oksit biyoyararlanımını artırırlar. Vazokonstriktör ve mitojen bir madde olan endotelin-1 ekspresyonu da statinler tarafından inhibe edilir [47]. Bu etkileri sayesinde statinler endotel üzerine olumlu etkiler gösterip aterosklerotik risk faktörlerinin varlığında endotel disfonksiyonu azaltıp hafifletirler. Bu etkilerinin çoğu Ras (ras ve rho) süper ailesinin küçük moleküler ağırlıklı G proteinlerinin aracılığıyla gerçekleşir. Aktif Ras / Rho proteinler nitrik oksit üretimi ve glikoz metabolizmasındaki sinyal transducing kinaz kaskadlarında yer alan anahtar bileşenleridir. Bu nedenle, bu proteinlerin inhibisyonu ciddi bir şekilde çeşitli hücresel süreçleri etkileyebilir. Bu küçük G proteinlerini hücre zarlarına bağlamak prenilasyon gerektirir. Protein isoprenilasyon eksikliği sitozolik ayırmaya ve biyolojik aktivite kaybına yol açar. Statinler HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe etmek vasıtasıyla gösterdikleri kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra bazı hücresel isoprenoid ara ürünlerini de azaltırlar ve izoprenilasyonu inhibe ederek Ras/Rho proteinlerinin membran seviyelerini ve aktivitelerini etkin bir şekilde düşürür ve vasküler fonksiyonu iyileştirirler [38].

3. Statinlerin İmmünomodulatör Rolleri

Birçok çalışma statinlerin immünomodülator rolleri olduğunu göstermiştir [48, 49]. Makrofajlar; toksik oksijen metabolitleri, proteazlar, nötrofil kemotaktik faktörler, koagülasyon faktörleri, araşidonik asit metabolitleri, nitrik oksit, büyüme faktörleri, fibrojenik sitokinler ve anjiyojenez faktörleri gibi doku hasarında ve fibrozda rol oynayan birçok faktörü salgılamak için T hücreleri tarafından üretilen IFN-α tarafından aktive edilirler [50]. Statinlerin bu mekanizmada önemli rolü olan T hücrelerinin proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir [51, 52]. Ayrıca atorvastatin, lovastatin ve pravastatinin antijen sunan hücrelerde MHC-II ekspresyonunu ve MHC-II aracılı T hücresi aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir [53]. Statinlerin immünomodülatör etkileri ilk Francois Mach ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Francois Mach ve arkadaşları statinlerin interferon gamma ile indüklenen MHC-II ekspresyonunu azalttıklarını ve "non-profesyonel" antijen sunucu hücreler olarak adlandırılabileceklerini söylemişlerdir.

Statinler MHC-II ekspresyonuna etkilerinin yanı sıra ayrıca bir dizi immünomodülatör etki gösterirler. Statinlerin ayrıca TNF-α ve IL-1β gibi inflamatuvar sitokinlerin [54], IL-8 gibi kemotaktik sitokinlerin ve IL-6 gibi doğal immüniteyle ilgili olan proinflamatuar sitokinlerin [55] üretimini azalttıkları gösterilmiştir. Buna ek

olarak statinlerin inflamatuar mediyatörlerin salınımını ve lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif stres/inflamasyon siklusunu bozduğu bilinmektedir [56]. Statinlerin kronik administrasyonu ayrıca inflamatuar mediatörler olarak bilinen peroksizom proliferatörünce etkinleştirilen reseptör (PPAR) alfa ve PPAR gamayı inhibe etmektedir [57]. Bu özelliklerinden dolayı statinler potansiyel immünosüpresif olarak kabul edilebilirler.

4. Ldl Oksidasyonu Üzerine Etkileri

LDL'nin oksidasyonu aterosklerotik süreçte önemli bir olaydır ve LDL kolesterolünün oksidasyonu endotel disfonksiyonunun patogenezinde kritik öneme sahiptir. Oksidize olmuş LDL redoksa duyarlı olan bir dizi süreci yönetir. Bu süreç endotel fonksiyonu için zararlıdır. Statinlerin in vitro ve ex vivoda lipoproteinlerin oksidasyona duyarlılığını azaltarak, LDL oksidasyonunu azalttıkları gösterilmiştir [58, 59]. Simvastatin mevelonata bağlı bir mekanizma ile makrofajlardan süperoksit üretimini azaltır [59]. Fakat yine de oksidasyona LDL duyarlılığı üzerine statinlerin yararlı etkilerini destekleyen çalışmalardan elde edilen kanıtlar tutarlı değildir [60].

5. Plak Stabilizasyonu

Ateromatöz plak rüptürü ve bunu takip eden tromboz akut miyokart infarktüsü, anstabil anjina, ani kardiyak ölüm de dahil olmak üzere akut koroner sendromun başlıca nedenleridir [61]. Plak instabilitesi, yüksek makrofaj içeriği ve ince fibröz kap ile ilişkilidir. Matriks metalloproteinazlar (MMP) bu fibroz kapın ekstraselüler matriksini parçalama özelliğine sahip olup plak rüptürüne zemin hazırlarlar [62]. MMP ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. MMP-9'un aterogenez ve aterom plağı rüptürü ile ilişkili olduğu ve akut koroner sendromun moleküler mekanizmasında önemli bir rol oynadığı birçok kere kanıtlanmıştır [63, 64]. Plak stabilizasyonu MMP-9'un statinler tarafından direk inhibe edilmesiyle elde edilebilir [65]. Statinler makrofaj [66] ve kolesterol ester içeriklerin azaltarak [67] ve kolajen içeriğinin hacmini artırarak [67] plak stabilitesini güçlendirirler. Statinler platelet agregasyonunu inhibe ederek ve protrombotik ve fibrinolitik mekanizmalar arasında uygun bir denge sağlayarak plak rüptürü nedeniyle oluşan trombotik sekellleri hafifletebilirler [38]. Statinler oksidatif stresi azaltarak ve vasküler enflamasyonu azaltarak aterosklerotik plakları stabilize edebilir [38].

Statinlerin Bazı Sistemik Hastalıklardaki Endikasyonları

Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliğinin erken ya da çok hafif aşamasında olan hastalar için statinlerin antiinflamatuar özellikleri ve endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkileri ile yararlı olduğu gösterilmiştir [68]. 5011 hasta ile yapılan restrospektif "CORONA" çalışması ile günlük 10mg rosuvastatin alan hastalarda kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, koroner hastalıklar ve kardiyovaskükler hastalık kaynaklı hastaneye yatış insidansının azaldığı gözlenmiştir [69]. Kardiyavasküler hastalık kaynaklı hastaneye yatış insidansı üzerine olumlu etkileri Kjeshkus ve arkadaşları tarafından rosuvastatin ile tedavi edilen sistolik kalp yetmezliği olan hastalar ile yapılan çalışmada da gösterilmiştir [70].

Alzheimer

Beta amiloid proteinlerinin ve apoliprotein E'nin üretimini bozarak ve antinflamatuar etki göstererek Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde statinlerin tau fibrilizasyon miktarını azalttığı söylenmiştir [71, 72]. Lie ve arkadaşları tarafından 3099 yaşlı hasta ile yapılan bir çalışmada 80 yaştan önce statin almaya başlayan hastalarda Alzheimer hastalığının gelişiminin %38 azaldığı rapor edilmiştir [73]. Rosenberg ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarındaki demansın gelişiminde önemli bir azalma olduğu bulunmuştur [74].

Osteoporoz

Statinler osteoklast kemik yıkımını inhibe ederler ve kemik ve kıkırdak gelişiminde yer alan spesifik proteinlerin üretimini stimüle ederler [75]. Bundan dolayı osteoporoz tanısı olan hastalarda muhtemel bir tedavi seçeneğidir. Osteoporozu veya osteopeni tanısı olan 120 hiperkolesterolemik postmenopozal bayanın dahil edildiği bir çalışmada [76] risedronat ve atorvastatin verilenlerdeki lomber bölgedeki kemik mineral dansitesi sadece risedronat verilen hastalara göre iki kat daha artmıştır [76]. Ayrıca başka bir meta analiz çalışmasında statin alan hastalarda kalça kırıklarında %40 azalma ve kalça kemik mineral yoğunluğunda düzelme olduğu belirtilmiştir [77].

Yan Etkileri

Onaylanmış statin dozları nadiren önemli advers olaylar ile ilişkilidir. Statin monoterapisi için, miyopati oranı yılda 10000 hasta başına 4 vaka olup rabdomiyoliz oranı ise daha da düşüktür [78]. Yine de statinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını artıran durumlarda örneğin yüksek dozlarda ya da statin-ilaç etkileşmelerinde bu advers olayların riski artabilir. Yan etkisi olmayan hiçbir ilaç tedavisi yoktur ve statin tedavisi bazen sınıfa bağlı advers olayları tetikler. Statinler çoğu kişi tarafından iyi tolere edilir. Bireysel çalışmalarda zaten tartışıldığı üzere, genellikle plasebo ile karşılaştırıldığında statin tedavisinin önemli yan etkilere sebep olmadığı bilinmektedir. Yine de, her farmakolojik tedavide olduğu gibi, statinlerle ilişkili olarak da yan etkiler gözlenmiştir. En yaygın görülen yan etki miyopati olup kas ağrısı veya güçsüzlük ile karakterizedir, fakat kas nekrozunu da içerebilir bu da rabdomiyolize neden olur. Miyopati genellikle, kompleks medikal problemleri olan ve/veya fazla miktarda ilaç kullanan kişilerde gelişir [79]. Miyopati ile birlikte iyi görülen genel şikâyet genellikle kreatin kinaz artışı ile ilgili olmayan kas ve eklem ağrılarıdır. Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo ve aktif ilaç tedavisi gruplarında bu şikâyetlerin görülme sıklığı (genellikle %5 olarak rapor edilmiştir) yakın olması bu şikâyetlerin ilaca bağlı olmadığını düşündürmektedir [80-82]. Miyopatinin gözden kaçırılması ve ilacın kesilmemesi rabdomiyoliz, miyoglobinüri ve akut tubüler nekroza neden olabilir. Miyopati kliniğinden şüphe ediliyorsa ilaç derhal kesilmelidir [79]. Ayrıca kas şikâyetleri olmadan kreatin kinaz seviyelerinde hafif-orta derecede yükselmeler gözlenebilir. Yine, yükselmeler spesifik olmayabilir fakat statinlerin etkisi göz ardı edilmemelidir [79]. Statinle tedavi edilen hastaların kas ağrıları, kırıklık ve güçsüzlük ile karakterize ciddi miyozit belirtileri göstermesi nadirdir. İlaç tedavisinin kesilmesindeki başarısızlık rabdomiyoliz, miyoglobinuri ve akut renal nekroza yol açabilir. Miyozitin karmaşık tıbbi sorunları olan ve/veya birden fazla ilaç alıyor olan hastalarda görülmesi daha muhtemeldir. Statin monoterapisi sırasında meydana gelmesi nadirdir fakat statinler siklosporin, fibratlar, makrolid antibiyotikler, bazı antifungal ilaçlar ve niasin ile kombinasyon halinde kullanıldıkları zaman daha sık ortaya çıkar [83, 84]. Statin kullanımı sırasında hepatik transaminaz enzim seviyelerinde görülen artış doza bağlı olarak genellikle vakaların % 0,5-2'sini oluşturur. Statin tedavisine bağlı olarak karaciğer enzimlerinde görülen bu artışın hepatotoksisite oluşturup oluşturmadığı tespit edilmemiştir. Statin kullanımına bağlı olarak karaciğer yetmezliğine doğru ilerleyiş görülse bile nadirdir. Dozun azaltılması ile

karaciğer enzimlerinde görülen yükselişin geriye dönmesi sıklıkla gözlenen bir durumdur. Ayrıca, aynı statin ile tedaviye devam etme ya da farklı bir statin seçimi ile bu enzimlerdeki yükseliş normale dönebilir [79]. Farklı statinlerin arasındaki ölümcül rabdomiyoliz oranını karşılaştıran FDA raporuna göre ölümcül rabdomiyoliz çok nadir görülmektedir [85]. Serivastatin için ölümcül rabdomiyoliz oranının diğer statinlerden çok daha büyük olduğu bilinmektedir (16-80 kat daha yüksek). Serivastatinin gemfibrozil ile birlikte uygulandığı vakalar hariç, serivastatin monoterapisi sonucu ölümcül rabdomiyoliz raporlama oranı diğer statinlere göre 10-50 kat daha yüksekti (1 milyon reçete başına 1,9 ölüm). Ayrıca FDA raporunda serivastatin ile ölümcül vakaların % 60'ından fazlasının yüksek doz kullanımı (günlük 0,8mg) ile ilişkili olduğunu kaydetmiştir [79]. Diğer ilaçlarda da olabileceği üzere statinlerin kullanımına bağlı olarak nonspesifik şikâyetler ve alerjik reaksiyonlar da gelişebilir [79].

Sonuç

Statinler serum kolesterol düzeyini düşürmelerinin yanı sıra pleiotropik etkiler de gösterirler. Klinik çalışmalar ve deneysel araştırmalardan elde edilen sonuçlar statinlerin LDL kolesterol seviyesini düşürerek ve ayrıca kolesterol seviyesini düşürmelerinden bağımsız olarak bir dizi klinik olayda da olumlu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Statinlerin pleiotropik etkileri birçok organ ve organ sistemlerine faydalı olması açısından dikkat çekicidir. Başka hiçbir ilaç grubu bu kadar çok çeşitli hastalık üzerinde pleiotropik etkiye sahip değildir. Statinlerin bu grup ilaçları alan hastaların büyük çoğunluğunda güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Klinik çalışmalarda bu ilaçları kullanan çok fazla sayıda kişi göz önünde bulundurulduğunda çok az yan etki profiline sahip oldukları gözlenmiştir. Buna rağmen, bu ilaçların hiçbir yan etkisinin olmadığı söylenemez ve tüm ilaçlar için olduğu gibi uygun ve makul bir şekilde kullanılmalıdır. Günümüzde statinler potansiyel pleiotropik etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar dışındaki medikal koşullarda da akla gelen bir seçenek olmaktadır. Bu konu hem araştırmacılar hem de klinisyenler açısından çok değerli ve bir o kadar da tartışmalı bir konu olsa da çok geniş bir yelpazede birçok hastalıkta adjuvan tedavi olarak statin kullanımı düşünülebilir. Yukarıda bahsettiğimiz tüm endikasyonları ve yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, statinlerin faydaları daha ağır basmakta ve sonuç hala güçlü bir şekilde statinlerin lehine olmaktadır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2003;2(7):517-26.
2. Zhang QY, Wan J, Xu X, Yang GF, Ren YL, Liu JJ, et al. Structure-based rational quest for potential novel inhibitors of human HMG-CoA reductase by combining CoMFA 3D QSAR modeling and virtual screening. J Comb Chem 2007;9(1):131-8.
3. Endo A. The origin of the statins. Atheroscler Suppl 2004;53(3):125-30.
4. WHO. The global burden of disease. Geneva: WHO; 2004.
5. Murray C, Lopez A. The Global Burden of Disease. A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Disease, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Harvard University Press 1996.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3(11):e442.
7. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. Circulation 1995;92(11):3350-60.
8. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984;13(2):141-54.
9. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res 1992;33(11):1569-82.
10. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterogenesis produced by Penicillium citrinium. J Antibiot (Tokyo) 1976;29(12):1346-8.
11. Kuroda M, Tsujita Y, Tanzawa K, Endo A. Hypolipidemic effects in monkeys of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Lipids 1979;14(6):585-9.
12. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1980;35(3):259-66.
13. Hunninghake DB. HMG CoA reductase inhibitors Curr Opin Lipidol 1992;3(1):22-8.
14. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77(7):3957-61.
15. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344(8934):1383-9.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78.
17. Vantage EP. Therapeutic focus cancer antibodies to take over from dominant statins. London: Evaluate Pharma; 2008.
18. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. Am J Cardiol 2003;92(2):152-60.
19. Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL). Circ J 2011;75(6):1493-505. 20. Krauss RM. Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management. Am J Med 1998;105(1):58S-62.
21. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDLcholesterol and triglycerides as risk factors. Circulation 2002;105(12):1424-8.
22. Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. Am J Cardiol 2001;88(12):14-8.
23. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. Am J Cardiol 2002;90(2):139-43.
24. Stein E, Plotkin D, Bays H, Davidson M, Dujovne C, Korenman S, et al. Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. Am J Cardiol 2000;86(4):406-11.
25. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. Current pharmaceutical design 2009;15(5):467-78.
26. Palinski W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2001;21(1):3-5.
27. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. Circ Res 2001;88(9):877-87.
28. Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J. Roles of endothelial dysfunction in coronary artery disease. Curr Opin Cardiol 2000;15(6):409-15.
29. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001;344(26):1959-65.
30. Munford RS. Statins and the acute-phase response. N Engl J Med 2001;344(26):2016-8.
31. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002;106(8):913-9.
32. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000;102(18):2165-8.
33. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001;103(9):1194-7.
34. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. Circulation 2002;105(5):570-5.
35. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2001;103(9):1191-3.
36. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000;36(6):1774-80.
37. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. Int J Cardiol 2002;86(1):5-18.
38. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1451-8.
39. Egashira K, Ni W, Inoue S, Kataoka C, Kitamoto S, Koyanagi M, et al. Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions. Hypertens Res 2000;23(4):353-8.
40. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19(12):2894-900.
41. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves

survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. J Pharmacol Exp Ther 2000;294(3):1043-6.
42. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. Int J Cardiol 1997;62 Suppl 2:S23-9.
43. Jeserich M, Munzel T, Just H, Drexler H. Reduced plasma L-arginine in hypercholesterolaemia. Lancet 1992;339(8792):561.
44. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998;97(12):1129-35.
45. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997;337(6):408-16.
46. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. Atherosclerosis 1998;138(2):271-80.
47. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1998;101(12):2711-9.
48. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med 2000;6(12):1399-402.
49. Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins? Nat Med 2000;6(12):1311-2.
50. Mitchell RN CR. Cell injury, adaptation and death. . In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors Robbins Basic Pathology 7th ed New Delhi: Harcourt (India) Pvt Ltd 2003.
51. Cutts JL, Bankhurst AD. Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by lovastatin. Int J Immunopharmacol 1989;11(8):863-9.
52. Kurakata S, Kada M, Shimada Y, Komai T, Nomoto K. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. Immunopharmacology 1996;34(1):51-61.
53. Steimle V, Siegrist CA, Mottet A, Lisowska-Grospierre B, Mach B. Regulation of MHC class II expression by interferon-gamma mediated by the transactivator gene CIITA. Science 1994;265(5168):106-9.
54. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. Lancet 1999;353(9157):983-4.
55. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. Int J Cardiol 2001;77(2-3):247-53.
56. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. Am Heart J 2003;146(2):218-26.
57. Inoue I, Goto S, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of MRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. Life Sci 2000;67(8):863-76.
58. Tanaka K, Yasuhara M, Suzumura K, Narita H, Suzuki T. Effects of fluvastatin and its major metabolites on low-density lipoprotein oxidation and cholesterol esterification in macrophages. Japanese journal of pharmacology 2001;86(3):289-96.
59. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. Biochimica et biophysica acta 1993;1165(3):335-8.
60. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. Annals of internal medicine 2003;139(8):670-82.
61. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992;326(4):242-50.
62. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105(9):1135-43.
63. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994;94(6):2493-503.
64. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 1998;32(2):368-72.
65. Xu Z, Zhao S, Zhou H, Ye H, Li J. Atorvastatin lowers plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with acute coronary syndrome. Clinical chemistry 2004;50(4):750-3.
66. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. Circulation 2001;103(2):276-83.
67. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. Circulation 2001;103(7):926-33.
68. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009;54(20):1850-9.
69. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. Circulation 2009;120(22):2188-96.
70. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357(22):2248-61.
71. Wang Q, Yan J, Chen X, Li J, Yang Y, Weng J, et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. Experimental neurology 2011;230(1):27-34.
72. Harris JR, Milton NG. Cholesterol in Alzheimer's disease and other amyloidogenic disorders. Sub-cellular biochemistry 2010;51:47-75.
73. Li G, Shofer JB, Rhew IC, Kukull WA, Peskind ER, McCormick W, et al. Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society 2010;58(7):1311-7.
74. Rosenberg PB, Mielke MM, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Effects of cardiovascular medications on rate of functional decline in Alzheimer disease. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2008;16(11):883-92.
75. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2003;14(4):273-82.
76. Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2005;120(1):63-8.
77. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2005;16(8):990-8.
78. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. Am J Cardiol 2006;97(8A):61C-8C.
79. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Circulation 2002;106(8):1024-8.
80. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Archives of internal medicine 1991;151(1):43-9.
81. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. Neurology 2002;58(9):1333-7.
82. Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. Lancet 2001;358(9291):1383-5.
83. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. Arthritis and rheumatism 1989;32(3):358-9.
84. Wanner C, Kramer-Guth A, Galle J. Use of HMG-CoA Reductase Inhibitors after Kidney and Heart Transplantation: Lipid-Lowering and Immunosuppressive Effects. BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy 1997;8(5):387-93.
85. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002;346(7):539-40.