

他汀类药物安全性评价

专家共识 2014

他汀类药物(简称他汀)降脂疗效好和心血管获益明确已得到反复证实和充分肯定。但因其应用广泛,诸多类此药物相关不良反应屡见报道。正确认识和处理临床应用中出现他汀不良反应十分重要。2011年国内心血管病学和临床血脂学专家针对他汀与癌症风险、肾脏损害、新发糖尿病风险、肝脏损害和肌病等5个主要问题进行了仔细、认真讨论,并将专家的主要观点集中发表在中华心血管病杂志2011年第3期,这对国人正确使用他汀起到很好推动作用^[1]。2012年美国食品药品监督管理局(FDA)发布他汀类说明书需要修改的告示,再次引起人们关注他汀安全性^[2]。2013年10月中国食品药品监管总局(CFDA)发布修订他汀类药品说明书通知,进一步提醒中国医生和患者关注他汀安全性。最近,美国国家脂质协会(National Lipid Association, NLA)专题就他汀安全性问题发表更新版专家共识^[3]。他汀使用的潜在风险和获益已成为中国医生和广大患者共同关注的公共健康问题。针对目前他汀主要安全性问题及其处理对策,我们达成如下共识。

一、他汀与肝脏安全性

2012年FDA推荐在服用他汀前应进行肝酶检测,此后只有当临床需要时才检测肝酶,并建议删除原有他汀药物说明中关于“服用他汀的患者需常规定期监测肝酶”的规定。2013年CFDA并未完全赞同FDA的建议,因此,中国医生仍应适度关注他汀肝

脏安全性。

（一）他汀引起肝脏损害的发生率

早期临床试验及长期大规模随机对照临床试验均发现，他汀应用与血清谷丙转氨酶（ALT）及谷草转氨酶（AST）水平升高存在相关性。目前认为所有他汀都可能引发肝酶增高。在所有接受他汀治疗患者中，约 1%~2% 出现肝酶水平升高超过正常值上限 3 倍，停药后肝酶水平即可下降。

在一项包含 9360 例药物警戒数据中，他汀所致肝脏不良反应发生风险与未服用他汀者比较增加 3 倍，其中以肝酶升高为常见^[4]。与他汀可能相关的肝脏损害发生率为 1.2/10 万，急性肝功能衰竭发生率约为 0.2/100 万，提示他汀类药物确实有罕见特异性肝损害^[5]。这些结果来自回顾性研究，存在着数据不全面、因果关系只是推测、不能再次给药验证等缺陷。

（二）肝酶增高的机制及预后

肝转氨酶的升高在技术上并非“肝功能检验”中的异常指标，单一的轻中度肝酶升高（即不伴胆红素的升高）并不反映药物真实的“毒性”。肝转氨酶的升高仅代表肝细胞内酶的释放，并不是评价肝功能的明确指标。能准确评价肝功能的指标包括白蛋白、凝血酶原时间以及直接胆红素。因为单一的 ALT 和（或）AST 升高并不具有临床意义。

他汀致肝酶升高机制仍不清楚，可能是因该类药引起肝细胞膜结构改变而导致肝酶的渗漏，也可能与以下一些机制有关：①肝细胞内胆固醇水平下降继发性药物效应；②合并脂肪肝；③同时使用可能导致肝酶升高药物；④大量饮酒等。

（三）肝脏相关的禁忌证

他汀禁用于活动性肝病、不明原因转氨酶持续升高和任何原因肝酶升高超过 3 倍正常上限、失代偿性肝硬化及急性肝功能衰

竭患者。非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患者, 可安全应用他汀。慢性肝脏疾病或代偿性肝硬化不属此类药禁忌证。

(四) 临床处理

美国推荐只在服用他汀前检测肝酶, 此后只有当临床需要时才检测。与欧美国家不同, 中国约有 2 千万人患有慢性乙型肝炎, 他汀的肝脏安全性仍值得临床医生关注^[6-8]。鉴于医学法律问题, 除非市售他汀处方说明书做出更改, 目前不建议停止监测肝功能。

我国血脂异常防治指南^[8]建议, 他汀治疗开始后 4~8 周复查肝功能, 如无异常, 则逐步调整为 6~12 个月复查一次; 如 AST 或 ALT 超过 3 正常上限值 (ULN), 应暂停给药, 且仍需每周复查肝功能, 直至恢复正常。轻度的肝酶升高小于正常值上限 3 倍并治疗禁忌证^[9], 患者可继续服用他汀, 部分患者升高的 ALT 可能会自行下降^[10]。

二、他汀与肌肉安全性

他汀可引起肌病, 严重时偶可致命。虽然该药的此种不良反应少见, 但却直接影响患者生活质量及预后, 且可影响患者是否能长期坚持服用他汀。

(一) 肌病发生率

他汀诱发横纹肌溶解症呈剂量依赖性, 发生风险约为 0.04%~0.2%, 每 100 万张处方中的死亡率为 0.15^[11]。少数重度肌病也呈剂量依赖性, 其发生率约为 0.1%~1%^[12]。在随机对照试验中, 他汀所致肌病的发生率为 1.5%~5%; 而临床试验的入选对象, 通常将具有肌病易患因素的人群排除在外, 实际人群中的发生率可能会高些。安慰剂对照试验结果显示, 他汀引起肌痛的发生率 (通常为 5%) 在安慰剂组与药物治疗组之间无显著差别。接受

他汀治疗的患者出现肌炎及严重的横纹肌溶解罕见,且往往发生于合并多种疾病和(或)联合使用多种药物的患者。因此,选择药物相互作用相对较小的他汀,可能降低肌病风险。

(二) 发生机制

他汀肌毒性的确切机制尚不清楚,可能机制包括:①引起肌细胞线粒体内的辅酶 Q_{10} 缺乏,细胞代谢紊乱;②抑制甲羟戊酸通路的中间产物异戊烯类的生物合成,影响细胞内信号传导通路中多种蛋白转录后修饰或激活;③抑制异戊烯焦磷酸合成,影响硒代半胱氨酸-tRNA 的异戊烯化,使硒蛋白合成减少。

(三) 易患因素

临床实践和试验中观察到他汀相关肌病的易患因素有:

- (1) 高龄(尤其大于 80 岁)患者,女性多见。
- (2) 体型瘦小、虚弱者。
- (3) 多系统疾病(如慢性肾功能不全,尤以糖尿病性肾功能不全多见)。
- (4) 多种药物合用。
- (5) 特殊状态如感染、创伤、围手术期、强体力劳动。
- (6) 合用特殊药物或饮食(如酗酒)。他汀主要均经过肝脏细胞色素(CYP)P-450 酶系代谢,能抑制 CYP3A4 酶活性的药理论上可阻碍他汀代谢,提高他汀的血药浓度,增加肌病风险。这些药物主要包括奈法唑酮、大环内酯类抗生素、吡咯类抗真菌药、环孢素、维拉帕米、胺碘酮、蛋白酶抑制剂等及大量西柚汁($> 1.14\text{L/d}$)。
- (7) 他汀用量:临床研究和荟萃分析结果显示,大剂量他汀较小剂量他汀导致 CK 严重升高(大于 10 倍 ULN)的风险明显增加。
- (8) 特殊人群:甲状腺功能减退者、曾有 CK 升高史、既往服用降脂药物有肌痛史或肌肉症状家族史以及治疗过程中出现无法

解释的肌肉痉挛等。

(9) 遗传因素:有机阴离子转运多肽 1B1(OATP1B1)因单核苷酸多态性引发功能缺陷,可导致他汀药效和毒副作用存在个体差异,已明确为重要遗传影响因素。此外,细胞色素 P450 酶系、肠 P-糖蛋白编码基因和辅酶 Q₁₀ 代谢相关基因的遗传变异能直接影响他汀的分解代谢效率,造成个体易患他汀相关肌病的差异。

(五) 临床处理

仅有血肌酸激酶(CK)升高而不伴肌痛或肌无力等其他肌损伤证据,并非他汀所致肌损伤。而出现肌无力或肌痛时,即便 CK 正常也提示他汀诱发了肌损伤。发生上述情况时不建议行肌活检。目前国内外指南建议在开始他汀治疗前检测 CK,治疗期间定期监测^[8]。在服用他汀类药物期间出现肌肉不适或无力症状以及排褐色尿时,应及时监测 CK。如果发生或高度怀疑肌炎,应立即停用他汀。其他情况的处理如下:①如患者报告可能的肌肉症状,应检测 CK,并与治疗前水平对比。由于甲状腺功能低下患者易发生肌病,对于有肌肉症状的患者,还应检测促甲状腺素水平。②若患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,伴或不伴 CK 升高,应排除常见的原因,如运动和体力劳动。对于有上述症状而又联合用药的患者,建议其适度活动。③当患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,CK 不升高或中度升高(3~10×ULN),应随访、每周检测 CK 水平,直至排除药物作用或症状恶化(应及时停药)。如果连续检测 CK 呈进行性升高,应慎重考虑减少他汀剂量或暂时停药。然后决定是否或何时再开始他汀类药物治疗。④一旦患者发生横纹肌溶解,应停止他汀类药物治疗。必要时住院进行静脉内水化治疗。一旦恢复,应重新仔细评估他汀治疗的风险-获益情况。

对于曾因服用他汀出现过肌病的患者,可考虑下列方法^[13]:

①更改他汀种类:对肌病易感或停用后再次接受他汀治疗的患者,

尽量选用诱发肌病可能性相对较小的他汀；②调整药物剂量：大剂量他汀强化治疗过程中若出现相关肌病，可适当减少他汀剂量，并严密观察临床症状及实验室指标变化；③间断给药：瑞舒伐他汀和阿托伐他汀血浆半衰期相对较长（15~20 小时），为他汀间断用药治疗提供可能。④药物联合治疗：在他汀的基础上加用其他调脂药（如依折麦布、贝特类、缓释型烟酸等）不仅能达到全面调脂的目标，还能减少单独他汀治疗的药物用量，减少相关肌病的发生；⑤补充辅酶 Q₁₀ 治疗：有研究证实补充辅酶 Q₁₀ 治疗后，可改善肌病的症状，但确切疗效仍待验证。

三、他汀与新发糖尿病

2012 年美国 FDA 官方网站上发布了他汀可能引起血糖异常和新发糖尿病的说明；2012 年欧洲药品管理局药物警戒工作组亦决定，所有在欧盟上市的含有他汀类药物的药品信息中应提出警告，在产品信息中的不良反应部分增加新发糖尿病为常见的不良反应。2013 年中国 CFDA 关于修订他汀类药品说明书的通知中，也要求所有他汀类说明书加入可能引起血糖升高的相关信息。

长期服用他汀类药物有增加新发糖尿病的风险，但其发生率在临床试验报道不一。对 13 项随机对照临床研究进行分析，91 140 例无糖尿病参与者，平均随访 4 年。共有 4278 例新发糖尿病患者，其中 2226 例发生于他汀类药物治疗组，另 2052 例发生于对照组，他汀治疗组新发糖尿病增加风险 9%^[14]。将阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀 5 种他汀的相关临床试验单独分析，均显示新发糖尿病增加的风险，表明此现象为他汀的类效应；亲水性他汀和亲脂性他汀在新发糖尿病上并无差异。并观察到基线年龄与新发糖尿病风险增加强相关。在 2011 年 Preiss 等在 JAMA 杂志又发表一项荟萃分析，纳入 5 项强化他汀类治疗的随机对照研究，共 32 752 例基线无糖尿病受试者，平均

随访 4.9 年。结果表明,与中等剂量他汀治疗组相比,强化他汀组治疗的糖尿病风险增加 12%^[15]。

多数报道表明,服用他汀患者的年龄、性别、空腹血糖升高、甘油三酯增高、肥胖如体重指数(BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ 以及合并有高血压也与新发糖尿病密切相关^[16]。

他汀引发新发糖尿病的确切机制尚不清楚。可能的机制包括^[17]: ①他汀引发肌细胞、脂肪细胞、胰岛 β 细胞中的线粒体功能障碍,导致胰岛素分泌减少,并增加外周胰岛素抵抗; ②脂肪细胞中胰岛素敏感性葡萄糖转运体-4(GLUT4)的表达下调,增加外周胰岛素抵抗; ③诱导肌肉疲劳和降低肌肉能量,最终减少运动潜力和活动,使能量消耗减少; ④永久性少肌症(骨骼肌萎缩)增加胰岛素抵抗。

他汀对心血管疾病的总体益处与新发糖尿病风险之比是 9 : 1, 他汀类药物对心血管疾病的保护作用远大于新增糖尿病风险。使用标准剂量他汀不仅有效降低心脑血管事件,同时安全性和耐受性良好。大剂量他汀轻度增加新发糖尿病风险,但无论是绝对风险还是与他汀减少主要心脑血管事件相比,该风险的实际危害都很低。在适合使用他汀人群中需要继续使用此类药,特别是对有中度到高度心血管风险的人群及有明确动脉粥样硬化性心血管疾病的人群,他汀应用方案和地位无需更改。但由于在老年人人群中他汀增加新发糖尿病的风险比在年轻人群中高,特别是使用对血糖代谢可能有潜在影响的高剂量或强效他汀类药物时,需注意监测血糖变化。现有数据表明,如果使用他汀对高血糖产生不利影响,此不利效应相对较小(平均增加 0.3% 或更少),可通过调整治疗方案减少对血糖控制的影响。

当开始他汀治疗时,对未确诊糖尿病患者的建议^[18]: ①评估糖尿病危险因素以及心血管病危险程度,而对于糖尿病高危者,在他汀开始前筛查空腹血糖或 HbA_{1c} 。②在使用他汀前和治疗期间,强调饮食和体力活动对维持体重的重要性,旨在减少患糖尿病和心血管病风险。每一次随访观察应在标准条件(空腹、无外套、

无鞋)评估体重。定期测量腰围。③依照现行指南,使用他汀降低心血管病风险,除非患者存在禁忌证。④如果患者在他汀类药物治疗过程中确诊糖尿病,强调减肥和降糖药,有指征地控制血糖和HbA_{1c}。适当给予饮食及行为辅导。

四、他汀与认识功能改变和神经系统损害

美国FDA及中国CFDA均要求对他汀类药物的说明书进行修改,警告其存在失忆和意识模糊方面的不良反应。这些不良反应并未在大型临床试验中持续出现,即使出现通常也不严重,停药后通常会消失。这些副作用的发作时间存在很大差异,可出现在他汀治疗后1天至许多年后。

(一) 他汀与认识功能异常

他汀相关的认知改变较少见,目前缺乏证据表明其与稳定性或进展性痴呆或阿尔茨海默病(AD)之间存在因果关系或相关性。虽有文献综述提示他汀对认知、攻击及其他生活质量方面有负面影响,但这种效应与他汀剂量或剂型的关系不清楚。新近一项荟萃分析表明,在健康认知人群及痴呆患者中,他汀药物治疗与认知减退或不良认知事件之间无显著相关性。两项针对AD患者随机试验的荟萃分析表明:他汀类药物对认知功能无影响。系统性分析病例报告和大型随机对照临床试验结果提示,某些人群使用他汀类药物与认知功能障碍之间有潜在的关联^[19,20]。

他汀即可能通过减少动脉粥样硬化性疾病死亡和残疾、轻度认知障碍(MCI)、由卒中导致的痴呆及阿尔茨海默病的发生风险,又可能诱发轻度认知障碍或更严重和永久的痴呆症,对于以上两种他汀的影响必须进行所有相关证据的检查。

(二) 他汀与神经系统损害

病例报告及一些临床研究提示,他汀类药物可能引起神经系

统不良反应,如感觉异常、眩晕、失眠、周围神经病变、记忆功能受损、认知功能障碍及抑郁等。HPS 研究^[21]超过 20 000 余人参加的迄今最大规模降脂研究,结果辛伐他汀组 11 例出现外周神经病,安慰剂组则有 8 例,无显著差异。PROSPER 研究^[22]中普伐他汀治疗组未见外周神经病的发生,对认知功能的评价和身体伤残也无影响。

(三) 临床处理

美国 NLA 建议:他汀对有心血管事件风险的患者有重要的健康获益,其获益远大于认知功能障碍副作用的风险。虽然他汀类药物的认知副作用可能会在极少数人中发生,但支持因果关系的医学证据不充分或根本不存在。这些副作用真正的发生率不能被当前已有数据确定。尽管如此,由于认知功能障碍的严重性、他汀类药物的广泛使用和认知功能障碍的患病率较高(由于很多原因,尤其是老化),患者对于认知功能的主诉应该被认真对待和妥善评估,包括在尽管已经停用他汀但症状持续存在的患者中进行适当的神经心理测试。如确定认知功能障碍没有其他原因,应仔细考虑获益风险比后停止用药^[23]。

如患者在他汀治疗过程中出现周围神经病变的症状,应做系统性评估,以排除继发原因(如糖尿病、肾功能不全、酗酒、维生素 B12 缺乏、癌症、甲状腺功能低下、获得性免疫缺陷综合征或重金属中毒等)。如果未发现其他原因,可终止他汀治疗 3~6 个月,以明确周围神经病变的症状是否与他汀治疗有关。停用他汀一定时间后,神经病学症状没有好转,则应根据危险-获益分析决定是否重新启用他汀治疗。

五、他汀与肾脏损害

有病例报道他汀对肾脏可能有损害作用,而大规模临床试验中,很少观察他汀相关肾脏损害。

（一）他汀类药物不会导致与肌病无关的急性肾功能衰竭或肾功能不全

严重的肾功能不全可是他汀相关性肌病(如横纹肌溶解症)的易患因素之一,同时,他汀所致的急性肾功能衰竭又常常与横纹肌溶解导致急性肾小管坏死密切相关。对大规模随机对照试验结果荟萃分析时,一般不将急性肾功能衰竭列入他汀相关的不良事件^[24]。临床试验结果表明,他汀不会增加急性肾功能衰竭发生的风险。依据美国 FDA 不良事件报告系统的数据库资料显示,服用他汀患者出现肾功能衰竭的发生率很低:服用他汀 1 年患者中,约有(0.3~0.6)/100 万发生肾衰竭。这项报告中的肾衰竭发生率与未服用他汀者相似。美国 FDA 及新药申请局(NDA)的数据表明,现有他汀类药物均无明显的肾毒性^[25]。

（二）慢性肾脏疾病

对 39 704 例受试者分析结果显示,他汀治疗组肾小球滤过率的下降值比对照组每年少 1.22ml/min;对于心血管疾病患者说,他汀对肾功能的这种保护作用更为明显^[26]。新近发表的有关瑞舒伐他汀的临床研究(JUPITER)关于中度慢性肾病受试者的亚组分析显示,不良事件的发生率在患有慢性肾病的患者和未患有慢性肾病的患者中相似,对中度慢性肾病患者的肾功能无不良影响^[27]。现有资料表明,他汀类药物不会导致慢性肾脏疾病。相反,他汀类药物甚或可能延缓肾功能的减退^[28]。

（三）蛋白尿

早在 1990 年就有病例报道辛伐他汀的使用与蛋白尿的发生有关,但该报道并未说明基线蛋白尿的水平,而且很难确定两者间是否存在因果关系^[29]。也有报道提及瑞舒伐他汀应用伴随蛋白尿增加,但经多项研究反复证实,此种蛋白尿为一过性,延长服用者蛋白尿可消失,即使是大剂量、长时期服用瑞舒伐他汀,也不会

对肾功能造成损害。美国 NLA 肾脏专家组认为,尚无确凿证据证实,他汀类药物与蛋白尿之间存在因果关系^[28]。

有研究认为,他汀类药物可能是通过抑制受体介导的胞吞作用来阻碍近端肾小管对蛋白的重吸收作用,导致蛋白尿的发生^[28]。所以,他汀所引起的尿蛋白应是一种类效应。

(四) 在 CKD 中的应用

现有的荟萃分析还发现:他汀可减少慢性肾病患者的死亡率和心血管事件发生率,但对透析患者不带来或少有获益,而对肾移植患者的效果不确定。Cochrane 荟萃分析收集 26 项($n=25\ 017$)他汀与安慰剂比较的随机对照试验和拟随机对照研究,评估他汀治疗未接受肾脏替代治疗的慢性肾脏病(CKD)患者的利与弊。结果表明,他汀对 CKD 患者的肾功能无不良影响,他汀在 CKD 人群中使用是安全的,且不同种类他汀在 CKD 患者肾功能的影响方面无差异。

(五) 临床处理

美国 NLA 建议:①启动他汀治疗前评价肾功能,但在治疗期间,不必因观察不良反应而常规进行血清肌酐和蛋白尿的测定。②他汀治疗时,如果血清肌酐升高,而无横纹肌溶解征象,一般不需中断他汀治疗。但在某些病例,需按照处方信息调整他汀剂量。③他汀治疗时意外出现蛋白尿,不需中断他汀治疗,也不必调整他汀剂量。应努力寻找原因,视情况依据具体他汀处方信息调整他汀剂量。④慢性肾脏疾病不是使用他汀的禁忌证。然而,应根据肾功能不全的严重程度调整某些他汀剂量。另外,荟萃分析显示,肾移植和透析患者使用他汀治疗是安全的。

结 束 语

他汀是当今人类应用最为广泛的药物,大量的文献报道了临

床所见他汀服用者出现的各种不良反应,其中部分不良反应可能与他汀直接相关。认识和防治他汀相关的不良反应非常重要,既可减轻患者因服他汀带来的痛苦,也有助于动脉粥样硬化性心血管病患者长期坚持服用他汀所产生的临床获益提高。他汀所产生不良反应不仅与个体遗传基因有关,也与患者同时服用的药物(或食物)所产生的相互作用关系密切。他汀从吸收开始,到肝摄取、代谢,并最终从肝脏消除后进入体循环或者胆道,其在机体内经历了复杂的代谢转归。为了尽可能降低他汀不良反应的发生率,对于中国人,所有他汀均采用较小剂量开始治疗依然是最明智的做法^[30]。

执笔专家:

赵水平

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

郭艺芳 胡大一 李 勇 李建军 李向平 廖玉华 刘梅林
彭道泉 史旭波 仝其广 吴平生 叶 平 赵 冬 赵水平

参 考 文 献

- [1] 胡大一. 为什么要再论他汀类药物的安全性. 中华心血管病杂志, 2011, 39(3):196.
- [2] 赵水平. 他汀类药物不良反应的再评价. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5):371-372.
- [3] Jacobson TA. The NLA Task Force on Statin Safety-2014 Update NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. J Clin Lipidol, 2014, 8: S1-S2.
- [4] Kwon H, Lee SH, Kim SE, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. J Korean Med Sci, 2012, 27: 268-273.
- [5] Björnsson EI, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated

- with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*, 2012, 56(2):374-380.
- [6] Wang Z, Ge J. Managing hypercholesterolemia and preventing cardiovascular events in elderly and younger Chinese adults: focus on rosuvastatin. *Clin Interv Aging*, 2014, 9:1-8.
- [7] Zhang H, Jiang YF, He SM, et al. Etiology and prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in a general population in North-east China. *Chin Med J*, 2011, 124(17):2661-2668.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-429.
- [9] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007, 24, 370(9601):1781-1790.
- [10] Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician*, 2011, 83(6):711-716.
- [11] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003, 289:1681-1690.
- [12] Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al. Increased frequency of DRB1 * 11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res*, 2012, 64:1233-1237.
- [13] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8:S58-S71.
- [14] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010, 375:735-742.
- [15] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2011, 305:2556-2564.
- [16] Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61:148-152.
- [17] Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes? *Curr Diab Rep*, 2013, 13:381-390.

- [18] Maki KC, Ridker PM, Virgil Brown V et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force; 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8: S17-S29
- [19] Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother*, 2012, 46:549-557.
- [20] Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10:296-302.
- [21] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360:7-22.
- [22] Shepherd J, Blauw DJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360:1623-1630.
- [23] Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force; 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl):S5-S16.
- [24] Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(5):640-651.
- [25] Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol*, 2006, 17, 97(8A):44C-51C.
- [26] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7):2006-2016.
- [27] Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12):1266-1273.
- [28] Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC, et al. An assessment of statin

- safety by nephrologists. Am J Cardiol, 2006,97(8A):82C-85C.
- [29] Deslypere JP, Delanghe J, Vermeulen A. Proteinuria as complication of simvastatin treatment. Lancet, 1990,8, 336(8728):1453.
- [30] Kellick KA, Michael Bottorff M, Toth PP, A clinician's guide to statin drug-drug interaction. J Clin Lipidol, 2014, 8:S30-S46.