

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Στατίνες και μυοπάθεια

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιαγγειακή νόσος
Μυοπάθεια
P-450 κυτόχρωμα
Στατίνες
Συνένζυμο Q-10

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(3):329-333
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(3):329-333

I.M. Παληός,
Π.Α. Κουταλάς

Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Πολυκλινική», Αθήνα

Statins and myopathy

Abstract at the end of the article

Υποβλήθηκε 1.11.2006
Εγκρίθηκε 24.1.2007

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Προκειμένου να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς αυτούς εφαρμόζονται μέτρα όπως η άσκηση, η διαίτα, η διακοπή του καπνίσματος και η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Τα αυξημένα επίπεδα της χαμηλού μοριακού βάρους χοληστερόλης (LDL-C) έχουν αναγνωριστεί ως μείζων παράγοντας ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Οι στατίνες είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την ελάττωση της χοληστερόλης. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με στατίνες που ελαττώνουν την LDL-C ή και αυξάνουν την υψηλού μοριακού βάρους χοληστερόλη (HDL-C) ελαττώνει την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου και, ακόμα, μπορεί να προκαλέσει υποστρόφη των αθηρωματικών βλαβών.¹ Μολονότι η χορήγηση των στατινών γίνεται γενικά καλώς ανεκτή, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να αναπτύξει μυοπάθεια.² Οι διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες των στατινών παίζουν ρόλο στη μυοτοξικότητά τους. Έτσι, ο διαχωρισμός των στατινών ανάλογα με τις ιδιότητες και τις φαρμακευτικές τους αλληλεπιδράσεις μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο. Κάθε κλινικός ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο ανάπτυξης μυοπάθειας κατά τη χορήγηση θεραπείας με στατίνες και να ενημερώνει τον ασθενή για τα σημεία και τα συμπτώματα της μυοτοξικότητας, προκειμένου να βελτιώσει την ασφαλή χρήση των φαρμάκων αυτών.³

2. ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι στατίνες είναι τα πλέον ισχυρά φάρμακα στη μείωση

της LDL-C, αλλά λιγότερο δραστικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL. Τα φάρμακα αυτά δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA reductase), που αποτελεί το τελικό και χωρίς επιστροφή βήμα για τη σύνθεση της χοληστερόλης στο σημείο όπου το HMG-CoA μετατρέπεται σε μεβαλονικό οξύ (mevalonate).

Οι στατίνες δρουν έτσι σε ένα πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, αναστέλλοντας τη σύνθεση του μεβαλονικού, του οποίου η διαθέσιμη ποσότητα παίζει ρόλο στο ρυθμό της σύνθεσης της χοληστερόλης. Η προκύπτουσα μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα από τη δράση των στατινών πυροδοτεί την αύξηση της έκφρασης των ηπατικών υποδοχέων της LDL-C, με αποτέλεσμα να αυξάνει η απόσυρση της LDL-C και των πρόδρομων μορφών αυτής από την κυκλοφορία.⁴

Τα είδη των στατινών που είναι σήμερα διαθέσιμα είναι η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη. Αρχικά, κυκλοφόρησε και η σεριβαστατίνη, που όμως αποσύρθηκε από την κυκλοφορία μετά από την αναφορά 31 περιπτώσεων θανατηφόρας ραβδομύωσης στις ΗΠΑ και 52 θανάτων διεθνώς.

3. ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Η ορολογία που περιγράφει τη μυοτοξικότητα των στατινών ποικίλλει.⁵ Για παράδειγμα, ως μυοπάθεια ορίζεται ο μυϊκός πόνος, η ευαισθησία ή η αδυναμία, που συνδυάζεται με παθολογική αύξηση των επιπέδων της κρεατινικής κινάσης (CK), η οποία υπερβαίνει το 10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Ωστόσο, η ομάδα

εργασίας του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας, της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ αναφέρει τη μυοπάθεια υπό το γενικό όρο της πάθησης των μυών (πίν. 1).⁶ Έτσι, η επίπτωση της δοσοεξαρτώμενης μυοτοξικότητας των στατινών, που περιλαμβάνει από την ήπια μυαλγία ως τη βαριά ραβδομύωση, ποικίλλει σε ποσοστό ανάλογα με τον ορισμό από <1% έως 7%.⁷ Βέβαια, όταν η μυοτοξικότητα των στατινών λάβει χώρα, μπορεί συνήθως να αναστραφεί με την άμεση διακοπή της αγωγής.⁸

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΥΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Ο ακριβής μηχανισμός της μυοπάθειας των στατινών παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση, αν και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί.⁹ Οι στατίνες ελαττώνουν τη χοληστερόλη, που αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των βιολογικών μεμβρανών, και συνεπώς είναι πιθανό να μεταβάλλουν τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων. Η συγκέντρωση λιπιδίων ανάμεσα στα μυϊκά κύτταρα είναι ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός.¹⁰ Μια μεταβολική διαταραχή, όπως η δυσλειτουργία της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας, θα μπορούσε να είναι ο προδιαθεσικός παράγοντας για τη συγκέντρωση των λιπιδίων ανάμεσα στα μυϊκά κύτταρα κάποιων ασθενών.

Οι στατίνες δρουν ως αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου Α (HMG-CoA reductase), η οποία μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ. Ταυτόχρονα, όμως, το μεβαλονικό οξύ αποτελεί πρόδρομο μόριο του συνενζύμου Q10, το οποίο είναι ένας ισχυρότατος αντιοξειδωτικός παράγοντας και σταθεροποιητικό μόριο για την κυτταρική μεμβράνη, που χρησιμεύει στη μεταφορά των ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια.

Συνεπώς, με την αναστολή της παραγωγής του συνεν-

ζύμου Q10, οι στατίνες είναι δυνατόν να μεταβάλλουν τις ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων και να αναστέλλουν την παραγωγή μιτοχονδριακής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του συνενζύμου Q10 και ότι αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να αναστραφεί με συμπληρώματα που περιέχουν το συνένζυμο Q10. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα έρευνες που να πιστοποιούν το πιθανό όφελος στη μυοπάθεια των στατινών από τη χορήγηση συμπληρωμάτων που περιέχουν το συνένζυμο Q10.¹¹

Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία, η παραγωγή του μεβαλονικού οξέος είναι απαραίτητη για το σχηματισμό ή την ενεργοποίηση ρυθμιστικών πρωτεϊνών, όπως η πρωτεΐνη σύνδεσης της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP-br). Οι πρωτεΐνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό θάνατο και ρυθμίζουν τη διαδικασία της απόπτωσης. Η χρήση των στατινών που αναστέλλουν τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των ρυθμιστικών αυτών πρωτεϊνών, με πιθανή συνέπεια τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό θάνατο στο μυϊκό ιστό. Ωστόσο, καθεμιά από τις παραπάνω θεωρίες χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.¹²

5. ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ ΤΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών στα μυϊκά κύτταρα φαίνεται ότι δεν είναι συχνές και είναι σχεδόν πάντα πλήρως αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (πίν. 2). Μόλις 1,2 ανά 10.000 ασθενείς ανά έτος εμφανίζουν μυοπάθεια, τιμή που δεν απέχει πολύ από αυτή του γενικού πληθυσμού (0,2). Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση στατινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 20–40% χωρίς αξιολογημένη αύξηση της μυοτοξικότητας σε σχέση με placebo. Φαίνεται λοιπόν ότι το όφελος της θεραπείας με στατίνες υπερκαλύπτει το χαμηλό κίνδυνο της μυοτοξικότητας.¹³

Ωστόσο, το χαμηλό ποσοστό κινδύνου εμφάνισης

Πίνακας 1. Κατάταξη-ορισμός της μυοτοξικότητας.

Μυοπάθεια	Ασθένεια των μυών, επίκτητη ή κληρονομική
Μυαλγία	Πόνος ή αδυναμία των μυών χωρίς αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK)
Μυοσίτιδα	Μυϊκή συμπτωματολογία με συνοδό αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK)
Ραβδομύωση	Μυϊκή συμπτωματολογία με συνοδό παθολογική αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK) >10 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ως αποτέλεσμα σοβαρής μυϊκής καταστροφής, που μπορεί να συνοδεύεται από μυοσφαιρινουρία και να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς

Πίνακας 2. Περιπτώσεις θανατηφόρας ραβδομύωσης στις ΗΠΑ έως το 2001 ανά χορηγούμενη στατίνη.

Στατίνη	Θάνατοι
Φλουβαστατίνη	0
Πραβαστατίνη	3
Ατορβαστατίνη	6
Σιμβαστατίνη	14
Λοβαστατίνη	19

μυοπάθειας από τη χορήγηση στατινών φαίνεται ότι είναι δυνατόν να αυξάνει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και τις φαρμακολογικές ιδιότητες και αλληλεπιδράσεις της κάθε στατίνης.¹⁴

6. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας λόγω της φυσιολογικής γήρανσης του μυϊκού ιστού, της πολυφαρμακίας και της συχνής συνύπαρξης μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Ακόμα, ο κίνδυνος γίνεται μεγαλύτερος σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή και ηπατικής δυσλειτουργίας.

Συνήθη φάρμακα, όπως αντιβιοτικά, β-αποκλειστές και κορτικοστεροειδή, είναι επίσης δυνατόν να εμφανίσουν μυοτοξική δράση.¹⁵ Κλινικές εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού, που περιλαμβάνουν τη μυϊκή αδυναμία και την αύξηση της κρεατινικής κινάσης στον ορό, φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποια στατίνη ή συνδυασμό στατινής-φιμπράτης.

7. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ

Σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας φαίνεται ότι διαδραματίζουν οι φαρμακολογικές ιδιότητες της κάθε στατίνης, όπως η μεγάλη θεραπευτική δοσολογία, η πρωτεϊνική δεσμευτική της ικανότητα, η διαλυτότητα και ο μεταβολισμός της στο κυτόχρωμα P450 (πίν. 3). Αναλυτικότερα, φαίνεται ότι η συγκέντρωση των στατινών στους ιστούς είναι μεγαλύτερη σε μεγαλύτερες δόσεις, στις λιπόφιλες (λιποδιαλυτές) στατίνες σε σχέση με τις υδρόφιλες (υδατοδιαλυτές) και σε περιπτώσεις αλληλεπίδρασης φαρμάκων που έχουν κοινό μεταβολικό μονοπάτι, όπως για παράδειγμα η κυκλοσπορίνη, που αναστέλλει τη δράση του CYP3A4 ισοενζύμου, με αποτέλεσμα να αυξάνει η συγκέντρωση στο πλάσμα των στατινών που ακολουθούν

το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι.

Κι άλλα μεταβολικά μονοπάτια ενέχονται στη φαρμακευτική αλληλεπίδραση των στατινών με άλλες ουσίες, με συνέπεια την αυξημένη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Η γλυκουρονιδοποίηση, δηλαδή η σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, αποτελεί έναν κοινό τρόπο μεταβολισμού φαρμάκων. Φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως είναι η γκεφιμπροζίλη, αναστέλλουν τη γλυκουρονιδοποίηση, αυξάνοντας ενδεχομένως έτσι τη συγκέντρωση και επομένως τη μυοτοξικότητα κάποιων στατινών.

Οι υδρόφιλες στατίνες παρουσιάζουν περιορισμένη συγκέντρωση σε μη ηπατικά κύτταρα λόγω της χαμηλής παθητικής διάχυσης, αλλά μπορούν να εισέλθουν στα ηπατικά κύτταρα με διαδικασία ενεργού μεταφοράς, εμφανίζοντας έτσι ηπατοεκλεκτικότητα. Καθώς οι λιπόφιλες στατίνες μπορούν να εισχωρήσουν στους περιφερικούς ιστούς με παθητική διάχυση, είναι πιθανό να προσβάλλουν τους μυς και να γίνουν μυοτοξικές, παρατήρηση που υποστηρίζεται από προκλινικές μελέτες. Σε πειραματόζωα, οι λιπόφιλες στατίνες σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μειώσουν την πρωτεϊνοσύνθεση, τα επίπεδα του ATP και τη βιωσιμότητα των κυττάρων σε σχέση με την υδρόφιλη πραβαστατίνη. Σε πειραματόζωα, η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη ήταν περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν αύξηση της κρεατινικής κινάσης και να εκδηλώσουν μυοπάθεια σε σχέση με την πραβαστατίνη. Αντίστοιχα, η σιμβαστατίνη εμφανίζει μεγαλύτερη μυοτοξικότητα σε κουνέλια από την πραβαστατίνη.

Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα φαίνεται ότι μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας μέσω των κοινών οδών μεταβολισμού τους. Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P και επομένως η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης είναι χαμηλή, γεγονός που συμβάλλει στη χαμηλή επίπτωση της μυοτοξικότητας. Η ροσουβαστατίνη υπόκειται σε περιορισμένο μεταβολισμό από το 2C9 κλάσμα του κυτοχρώματος P και φαίνεται ότι έχει χαμηλό δυναμικό για

Πίνακας 3. Φαρμακολογικές ιδιότητες των στατινών.

Ιδιότητα	Ατορβαστατίνη	Φλουβαστατίνη	Λοβαστατίνη	Πραβαστατίνη	Ροσουβαστατίνη	Σιμβαστατίνη
Μείωση LDL (%)	38–54	17–33	29–48	19–40	52–63	28–48
Δοσολογία (mg/24 ώρες)	10–80	20–80	10–40	10–40	10–40	10–80
Χρόνος ημιζωής (ώρες)	15–30	0,5–2,3	2,9	1,3–2,8	19	2–3
Βιοδιαθεσιμότητα (%)	12	19–29	5	18	20	5
Πρωτεϊνική σύνδεση (%)	80–90	>99	>95	43–55	88	94–98
Μεταβολισμός στο P450	3A4	2C9	3A4	–	Περιορισμένα 2C9	3A4, 3A5
Διαλυτότητα	Λιπόφιλη	Λιπόφιλη	Λιπόφιλη	Υδρόφιλη	Υδρόφιλη	Λιπόφιλη

τέτοια φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Φαίνεται λοιπόν ότι όλες οι στατίνες δεν είναι ίδιες.¹⁶

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η δυνατότητα των στατινών να ελαττώνουν τη χοληστερόλη και να μειώνουν έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έχει πλέον αναγνωριστεί διεθνώς. Μολονότι η χορήγηση των στατινών γίνεται γενικά καλώς

ανεκτή, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να αναπτύξει μυοπάθεια. Οι διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες των στατινών παίζουν ρόλο στη μυοτοξικότητά τους. Έτσι, ο διαχωρισμός των στατινών ανάλογα με τις ιδιότητες και τις φαρμακευτικές τους αλληλεπιδράσεις μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο. Ο μικρός κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να επισκιάσει τα οφέλη της θεραπείας με στατίνες στην ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνητότητας.

ABSTRACT

Statins and myopathy

I.M. PALIOS, P.A. KOUTALAS

Department of Internal Medicine, "Polikliniki" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(3):329–333

Statins are an efficacious and well-tolerated class of lipid-altering agents that have been shown to reduce the risk of initial and recurrent cardiovascular events. Lower LDL-C goals are recommended for patients with multiple risk factors for developing coronary heart disease. The widening definition of patients who could benefit from LDL-cholesterol lowering therapy has the potential to increase the overall use of these medications. However, statins are associated with the adverse effect of myopathy. Although the incidence of adverse effects is relatively low, the fact that millions of patients receive statins means that cases of myopathy could be seen in any given practice. Physical therapists must be aware of this potential side effect and the risk factors involved for the overall safety and quality of life of these patients. The appropriate identification of muscle symptoms in a patient on statin therapy and consultation with a physician may ultimately lead to reversal of symptoms. A heightened awareness of the potential risk of statin-induced myopathy coupled with improved patient education about the signs and symptoms of myopathy is recommended, in order to ensure the safe use of these beneficial drugs.

Key words: Cardiovascular disease, Co-enzyme Q10, Myopathy, P450 cytochrome, Statins

Βιβλιογραφία

1. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals; a randomized placebo-control trial. *Lancet* 2002, 360:1623–1630
2. ROSENSON RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004, 116:408–416
3. BOLEGO C, BAETTA R, BELLOSTA S, CORSINI A, PAOLETTI R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13:637–644
4. ΠΑΜΜΟΣ Γ, ΖΙΑΚΚΑ Σ. Στατίνες και υπέρταση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:23–35
5. SMOGORZEWSKI M. The myopathy of statins. *J Ren Nutr* 2005, 15:87–93
6. PASTERNAK RC, SMITH SC, BAIREY-MERZ CN, GRUNDY SM, CLEMAN JL, LENFANTI C ET AL. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002, 106:1024–1028
7. BALLANTYNE CM, CORSINI A, DAVIDSON MH, HOLDAAS H, JACOBSON TA, LEITERSDORF E ET AL. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003, 163:553–564
8. TOMLINSON B, CHAN P, LAN W. How well tolerated are lipid-lowering drugs? *Drugs Aging* 2001, 18:665–683
9. EVANS M, REES A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: Are all statins the same? *Drug Saf* 2002, 25:649–663
10. PHILIPS PS, HAAS RH, BANNYKH S, HATHAWAY S, GRAY NL, KIMURA BJ ET AL. Statins associated myopathy and normal CK levels. *Ann Intern Med* 2002, 137:581–585
11. BLESKE BA, WILLIS RA, ANTONY M. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J* 2001, 142:E2
12. EVANS M, REES A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13:415–420
13. ARORA R, LIEBO M, MALDONADO F. Statin-induced myopa-

- thy: The two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006, 11:105–112
14. McKENNEY JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: Benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005, 96:60E–66E
15. WILLIAMS D, FEELY J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41:343–370
16. THOMPSON PD, CLARKSON P, KARAS RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003, 289:1681–1690

Corresponding author:

I.M. Palios, 13 Sporadon street, GR-152 31 Halandri, Greece
e-mail: ioannispalios@yahoo.gr