Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45 Suppl 3: 16–23 doi: 10.5543/tkda.2017.60246

Pitavastatin – tolerabilite ve yan etki profili

Pitavastatin – tolerability and advers effect profile

Dr. Nevrez Koylan

Anadolu Sağlık Merkezi, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Özet– Yaygın kullanılan ilaçlar olan statinlerin güvenilirlikleri hakkında çeşitli spekülasyonlar mevcuttur. Oysa ki, statinlerin güvenilirliği halen kullanılan pek çok ilaçtan daha fazladır. En önemli yan etkileri olan rabdomyoliz ilacın plazma düzeyleri ile yakından ilişkilidir, bu da ilaç etkleşimlerini gündeme getirir. İlaç etkileşimleri arasında fibratlar, antiretroviral ilaçlar ve makrolid antibiyotikler en fazla dikkati çekenler olmakla birlikte etkileşim açısından pitavastatin diğer statinlerden avantajlıdır. Benzer şekilde pitavastatin myopati riski açısından da diğer statinlerden avantajlı görünmektedir. Hepatotoksisite, kanser riski ve kagnitif fonksiyonun etkilenmesi gibi sorunlar da statinlerle çok nadiren görülmektedir ve pitavastatin de en az diğer statinler kadar bu ilaçlar açısından güvenilirdir.

Summary– There are many speculations about the safety of statins which are widely used drugs. In contrast, statins are safer than many widely used drugs. Rhabdomyolysis, the most important adverse event is closely related to plasma drug levels which take drug interactions into account. The most important drugs among interacting drugs are fibrates, antiretroviral drugs and macrolid antibiotics, and, pitavastatin seems to be more advantageous than other statins. Similarly, pitavastatin has better myopathy profile when compared to other statins. Hepatotoxicity, cancer risk and adverse cognitive effects are very rare with statins and pitavastatin is as safer as other statins in terms of these adverse events.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardan korunma konusunda en etkin girişimlerden bir olan statinler çok yaygın kullanıma sahiptirler. Hem primer korunmada hem de sekonder korunmada etkinlikleri çok sayıda çalışmayla ve meta analizlerle gösterilmiş olan bu ilaçlar kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ön plandaki rollerini korumaktadırlar.[1–3] Buna karşılık, bu ilaçların güvenilirlikleri hakkında pek çok spekülasyon mevcuttur. Bu spekülasyonların çok önemli bir kısmının kaynağı ise, cerivastatin ve gemfibrozil birlikte kullanan 52 hastanın fatal rabdomiyoliz ve sonrasında böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilmesi sonucunda cerivastatin'in 2001 yılında piyasadan çekilmesi oluşturmaktadır.[4] Diğer statinlerin de tolerabilitesi ve yan etki profili hakkında pek çok spekülasyon yapılmasına rağmen, aslında güvenilirlikleri en fazla denenmiş ilaçlardır.[5] Şu ana kadar tüm statin çalışmalarında yaklaşık 500.000 hastanın beş yıllık izleme bulgusu ve bunlardan 170.000 tanesinin değerlendirildiği meta analiz sonuçları mevcuttur.[1–3,6] Bunlara dayanarak kaba bir değerlendirme yapmak gerekirse, statinlerle ağır rabdomiyoliz riski 1/100.000 ve fatal rabdomiyoliz riski 1/1.000.000 iken,[7] aspirin ile gastrointestinal kanama riski 1/248, fatal gastrointestinal kanama riski 1/ 2 066[8] ve hemorajik inme riski de 1/1.000[9] civarındadır.

Statinler ve İlaç Etkileşimleri

Statinler kullanıldıkları hasta popülasyonu itibariyle genellikle polifarmasinin bir parçası olmak durumundadırlar. Bu durum da ilaç ortak metabolik yolları kullanan ilaçlarla etkileşim riskini taşır ve bu etkileşim statin dozunun ciddi artması sonucunu getirirse miyopati riskini ortaya çıkartır. Bu durum çeşitli statinlerin kullandıkları metabolik yollar dolayısıyla ilaçtan ilaca fark gösterir. Statinler ve çeşitli ilaçlar arasındaki etkileşimlerle ilgili kısa bir özet Tablo 1'de görülebilir.[10] Statinlerle etkileşim açısından en önemli problemler antiretroviral ilaçlar, makrolid antibiyotikler ve gemfibrozil ile ortaya çıkmaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Nevrez Koylan. Anadolu Sağlık Merkezi, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Bölümü, İstanbul.
Tel: +90 262 - 735 36 19 e-posta: nkoylan@gmail.com
© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği

Tablo 1. Çeşitli statinlerle sık kullanılan muhtelif ilaçlar arasındaki etkileşimler ve buna karşı alınacak tedbirler[10]

İlaç/Statin	Simva	Lova	Atorva	Rosuva	Prava	Fluva	Pitava
Ketokonazol	Kaçın	Kaçın					
Posakonazol	Kaçın	Kaçın					
Boseprevir	Kaçın	Kaçın	?				
Simeprevir	Dikkat	Dikkat	Dikkat	Dikkat	Dikkat		
Nefazodon	Kaçın	Kaçın					
Siklosporin	Kaçın	Kaçın	Kaçın	5 mg/g	20 mg/g	20 mg/g	
Gemfibrozil	Kaçın	Kaçın	Kaçın	10 mg/g	Kaçın	Dikkat	Kaçın
Danazol	Kaçın	Kaçın					
Tipranavir				Kaçın			
Telaprevir				Kaçın			
HIV Proteaz inhibitörü	Kaçın	Kaçın	20 mg/g	10 mg/g			
Verapamil diltiazem	10 mg						
Klaritromisin			20 mg	10 mg			
Itrakonazol			20 mg				
Fosamprenavir ± ritonavir			20 mg				
Nelfinavir			40 mg/g				
Flukonazol						20 mg/g	
Amiodaron	20 mg						
Amlodipin							
Ranolazin							
Greyfurt suyu	Az	Az					
Niacin	Limit 1 g/g	Limit 1 g/g	Limit 1 g/g	Limit 1 g/g	Limit 1 g/g		
Eritromisin							1 mg/g
Rifampin							2 mg/g

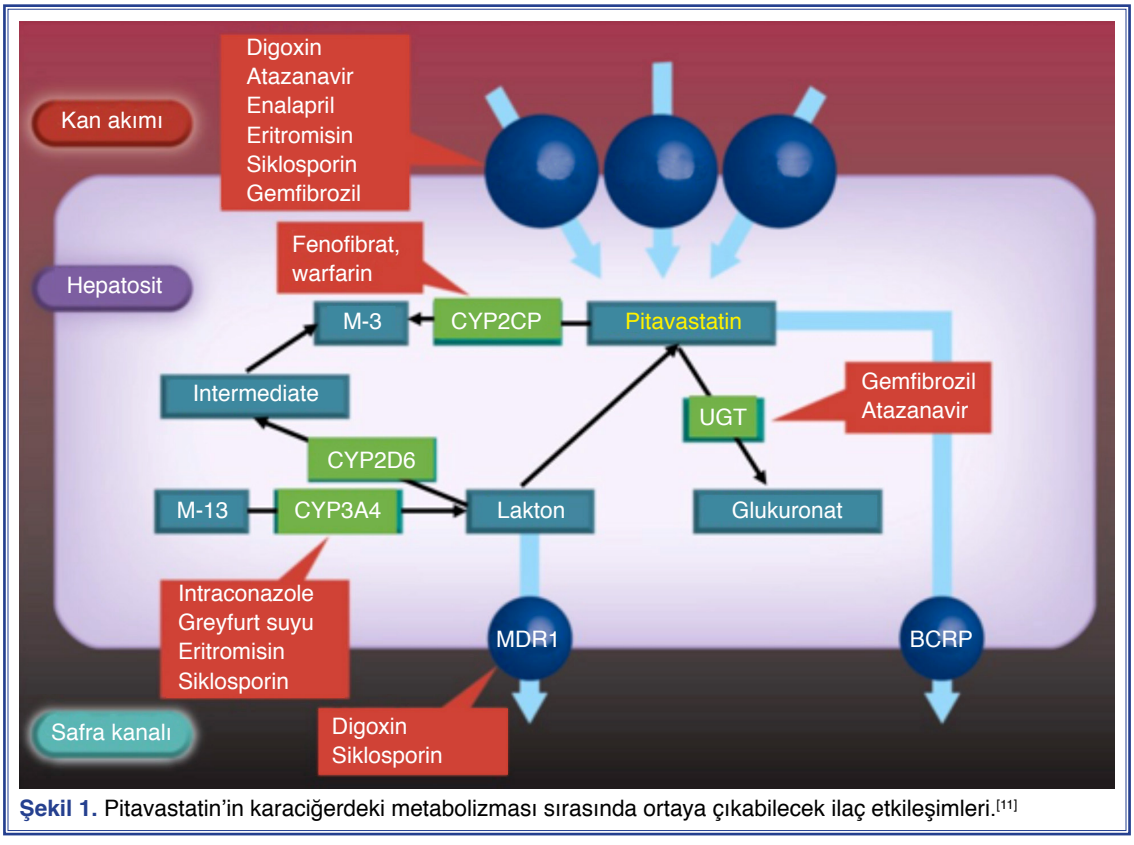
Bunun dışında statin farmakokinetiği ile etkileşen digoxin, fenofibrat ve warfarin gibi ilaçlar da yakından izlenmelidir. Pitavastatin'in karaciğerdeki metabolizması sırasında ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri Şekil 1'de görülmektedir.[11]

Statinlerle Görülen Çizgili Kas Problemleri

Statin güvenilirlği ile ilgili olarak öncelikle çizgili kas problemlerinden söz edilir. Bu amaçla öncelikle çizgili kas problemlerinin gözden geçirilmesinde yarar vardır. Statinlerle ilgili kas problemlerinin sınıflandırılması Tablo 2'de görülmektedir.[12–17]

Statinlere bağlı fatal rabdomyoliz her ne kadar önce cerivastatin ile görülmüş ve cerivastatin kullanımındaki oranı göz korkutmuş olsa da (1/316.000),[18] ABD'de yazılan 484.273.000 statin reçetesine karşılık sadece 73 fatal rabdomyoliz bildirilmiştir. Nonspesifik çizgili kas semptomları ile statinler arasında bağ kurmak çok kolay değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda çizgili kas semptomları nedeniyle statin'in kesilmesini takiben semptomlar genellikle düzelmektedir. Bir zaman sonra statin tedavisinin (bazen aynı statin) yeniden başlaması kimi zaman semptomların tekrarlamasına yol açsa da, kimi zaman da semptomlar tekrarlamamaktadır.[19] Yapılan bir metaanalize göre belirgin myozit ve rabdomyoliz ise ancak %0.023 oranında görülmekte (kontrollerde 0.015)[20] ve predispozan faktörlerle ilişki göstermektedir. Bu predispozan alt yapı faktörleri aşağıda sıralanmıştır (Tablo 3).[21]

SEARCH çalışması 2008 yılında yüksek doz (80 mg) simvastatin kullanımı sonucu ortaya çıkan miyopati ile SLCO1B1 (OATP1B1) genindeki bir SNP arasında bir ilişki saptamış, sonradan aynı ilişki cerivastatin miyopatisinde de gösterilmiştir. Bu genetik



Şekil 1. Pitavastatin'in karaciğerdeki metabolizması sırasında ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri.[11]

yapıya sahip kişilerde ilacın metabolizmasındaki yavaşlama sonucunda serum düzeyleri belirgin yükselerek toksisiteye neden olmaktadır. Bu genotip kimi Afrika toplumlarında %3'den azken, Avrupa ve Orta Asya toplumlarında %10–20, Doğu Asya toplumlarında %10–15, Güney/batı Asya toplumlarında %5–10 ve kimi güney ve orta Amerika toplumlarında ise %20'den fazla görülmektedir. Bu gen etkisi cerivastatin ve simvastatinde çok belirginken, atorvastatin ve fluvastatinde orta derecede ve rosuvastatin ve pravastatinde en azdır. Ortalama olarak statin miyopatisinin %60 üzerindeki miktarının bu polimorfizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[22] Statinlerin farmakokinetiği üzerine etkili diğer genlerin polimorfizmleri de hesaba katılınca statin miyopatisinin tamamına yakınının kökeninin genetik varyasyonlar olduğu söylenebilir.

Pitavastatin ile yapılan Lives çalışmasında[23] myalji sıklığının son derece nadir olduğu (%1.08) gösterilmiştir. Çalışmanın uzun vadeli takibi sırasında myalji sıklığı &0.41 olarak bulunmuş, CK yükselmesi 142 hastada (%2.16) görülmekle birlikte500 IU/L üzerine çıkan CK seviyesi sadece 3 hastada saptanmış ve en yüksek CK seviyesi de 657 IU/L olarak gözlenmiş, rabdomyoliz günde 4 mg ile tek bir hastada ortaya çıkmış ve tedavi ile düzelmiştir.[24] Günde 4 mg pitavastatin ile 52 haftalık takip sırasında hiç miyopati, miyozit veya rabdomiyoliz gözlenmemiştir.[25] Karşılaştırmalı çalışmalarda da genellikle pitavastatin ile gözlenen miyalji ve CK yükselmesi sıklığı simvastatin ve atorvastatine oranla daha düşüktür.[26–28]

Statinler ve Karaciğer

Statinlerle ilgili en önemli spekülasyonlardan birisi de hepatotoksik oldukları yönündedir. Oysa ki, gerçekteki durum bunu desteklememektedir. Oysa ki, 1990–2002 arasında ABD'de gerçekleştirilen 51741 karaciğer transplantasyonunda sadece üç tanesinin statinlerle ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Bu üç olgudan ikisi cerivastatin, biri de simvastatin kullanmaktaydı ve bu olgularla ilişkili kanaate geriye dönük incelemeyle ulaşılmış olup bire bir nedensellik araştırması yapılamamıştı.[29]

Olayın en fazla spekülasyona açık yönü transaminaz yükselmeleridir. Statin tedavisiyle transaminazlarda yükselme birlikteliğini bildiren çalışmalar olmasına rağmen,[30,31] sonraki çalışmalar bu durumun

Tablo 2. Statinlerle ilgili çizgili kas problemlerinin sınıflandırılması[10–15]

Deyim	Tanımı
ACC/AHA/NHBLI	
Miyopati	Tüm kas hastalıkları için kullanılan ortak deyim
Miyalji	Kreatinin kinaz yükselmesi olmaksızın görülen kas ağrısı veya zayıflığı
Miyozit	Kreatinin kinaz yüksekliği ile birlikte olan kas semptomları
Rabdomyoliz	Anlamlı (>10xNÜS) kreatinin kinaz ve kreatinin yükselmesi (genellikle kah verengi idrar ve idrarda myoglobin)
National Lipid Association	
Miyopati	Myalji (kas ağrı veya hassasiyeti), zayıflık ve/veya kramplar artı CK>10xNÜS
Rabdomyoliz	CK>10,000 IU/L veya CK>10×NÜS artı serum kreatininde artma veya intravenöz hidrasyon gereği
FDA	
Miyopati	CK>10xNÜS
Rabdomyoliz	CK>50xNÜS ve organ hasarı (örn. böbrek yetersizliği)
SEARCH Çalışması	
Yeni başlayan miyopati	CK>3×NÜS ve >5×bazal değer artı ALT>1.7 bazal değer (kas semptomları ile birlikte veya olmaksızın)
Belirgin miyopati	CK>10xNÜS ve kas semptomları
Rabdomiyoliz	CK>40xNÜS ve organ hasarı (örn. böbrek yetersizliği)
Canadian Working Group Consensus	
Miyopati	Tüm kas sorunları
Semptomlu miyopati	Kas ağrı ve gevşekliği
• Miyalji	CK>NÜS
• Miyozit	CK>NÜS
• Rabdomiyoliz	CK>10xNÜS (böbrek yetersizliği potansiyeli, hidrasyon gereği)
HiperCKemi	
• Hafif, Evre I	CK>NÜS, <5xNÜS- miyozit olabilir/olmayabilir
• Hafif, Evre 2	CK>5xNÜS, <10xNÜS- miyozit olabilir/olmayabilir
• Orta derecede	CK>10xNÜS, <50xNÜS, rabdomiyoliz/böbrek yetersizliği olabilir/olmayabilir
• Ağır	CK>50xNÜS, rabdomiyoliz/böbrek yetersizliği olabilir/olmayabilir

CK: Kreatinin kinaz; ALT: Alanin aminotransferaz; NÜS: Normalin üst sınırı.

genellikle nonalkolik karaciğer yağlanmasına bağlı olduğunu ve statinlerin bu durumu ağırlaştırmadığını ve hatta transaminaz seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir.[32–35] Şu sırada statin tedavisi nonalkolik steatohepatitte tedavinin bir parçası durumundadır.[33,36] GREACE çalışmasının üç yıllık takip sonuçları transaminazlar üzerindeki olumlu etkiyi açıkça göstermektedir (Şekil 2).[37]

Yapılan çeşitli çalışmalarda pitavastatin'in hastaların yaklaşık %1'inde hafif, semptomsuz ve genellikle geçici transaminaz yükselmelerine neden olabileceği saptanmış,[38] ancak normalin üç katını aşan transaminaz yükselmelerinin nadir olduğu belirtilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda pitavastatine bağlı klinik hepatit belirtilmemiştir.[39] Hepatotoksik açıdan pitavastatin'in en az diğer statinler kadar güvenli olduğu söylenebilir.

Statinler ve Kanser

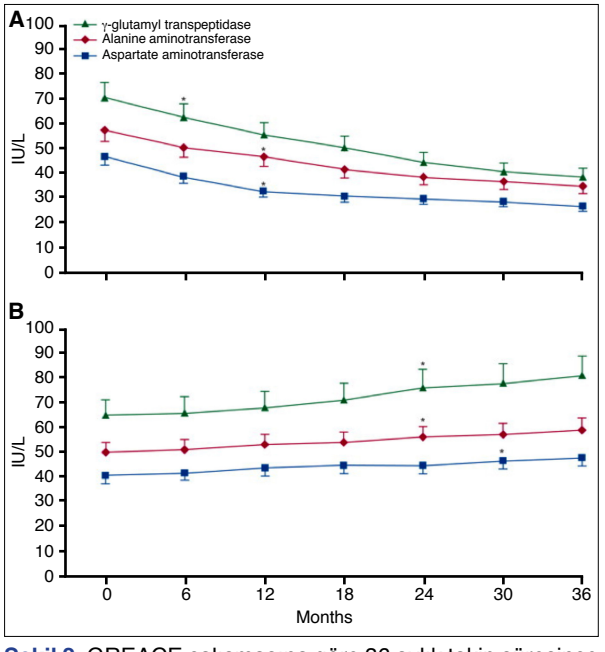
Yapılmış olan pek çok büyük çalışma ve meta analizde statinler ile kanser riski arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Bu bağlantının yokluğunun pek çok

Tablo 3. Statinlere bağlı kas problemleri için predispozan faktörler[18]

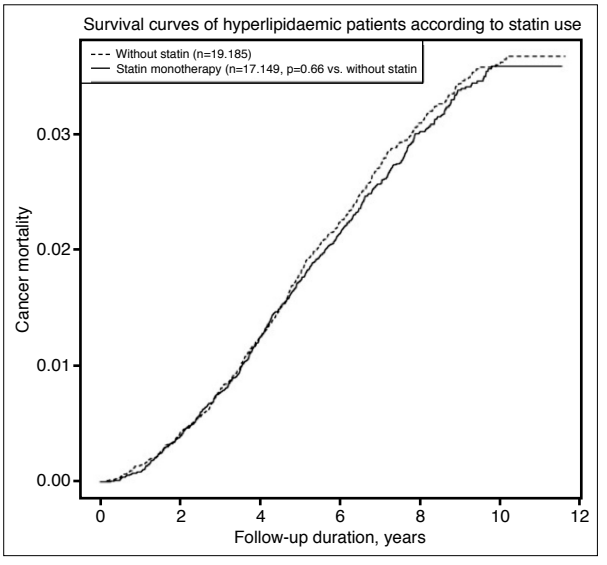
Yüksek serum düzeyi	Kas yapısındaki eğilim
• Doz (Uzakdoğu ırkları?)	• Alkol
• Ufak vücut yapısı	• İlaç alışkanlığı (örn. kokain, amfetamin, eroin)
• Kadın cinsiyet	• Ağır egzersiz (seçkin atletler)
• Azalmış metabolizma ve atılım	• Kas hastalıkları
o İlaç etkileşimleri	• Bazal kas problemleri
o Greyfurt suyu (ve muhtemelen nar ve starfruit)	o Multisistemik hastalıklar (diyabet, hipotiroidi)
o Hipotiroidi	o Enflamatuvar veya genetik metabolik kas hastalıkları
o Diyabet	
o İleri yaş	
o Karaciğer hastalığı	
o Böbrek hastalığı	

metaanalizde gösterilmesinin yanında, Japonya'da yapılan ve yeni yayınlanan 40.000 hiperlipidemili hastanın 12 yıl izlendiği bir kohortta statin kullanan ve kullanmayanlar arasında kanser mortalitesinde bir fark saptanamamış (Şekil 3), hatta statin kullananlarda kolorektal kanser mortalitesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.[40]

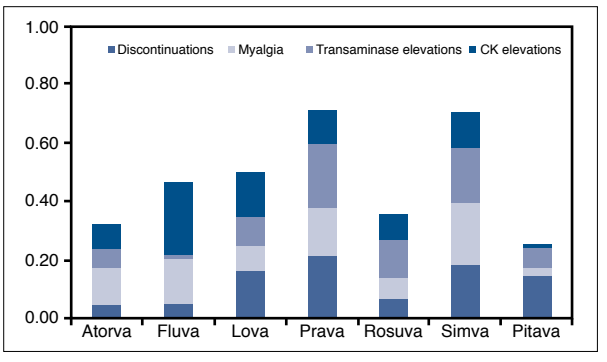
Çeşitli gözlemsel takip çalışmalarında statinlerin anlamlı şekilde meme, kolon, over, pankreas ve ak-



Şekil 2. GREACE çalışmasına göre 36 aylık takip süresince atorvastatin verilen ve verilmeyen hastalardaki transaminaz düzeylerinin seyri.[35]



Şekil 3. Statin kullanan ve kullanmayan hiperlipidemili hastaların kanser mortalitesi açısından karşılaştırılması.[38]



Şekil 4. Çeşitli statinlerde yan etki nedeniyle ilacın kesilme oranları.[39]

ciğer kanserleriyle lenfoma riskini azalttığı bile gösterilmiştir. Bunun ötesinde, son dönemlerde statin tedavisinin kansere bağlı ölümleri azalttığı ve kanserde prognozu uzattığı bildirilmiştir. Bu nedenle statin tedavisinin kemoterapiye adjuvan olarak kullanılması önerilmektedir.[41] Pitavastatin ile ilgili olarak da çeşitli kanser risklerini azalttığına ait data mevcuttur.[42,43]

Statinler ve Kognitif fonksiyon

Kimi olgu bildirimleri ve klinik çalışmalar statin kullanımı ile kognitif bozulma arasında bir ilişki bildirmiş,[44,45] ve buna dayanarak 2012 yılında FDA statin prospektüslerine bir uyarı koymuşsa da,[46] statinlerin kullanıldığı yaşlı ve aterosklerotik grupta artan kognitif bozulma riski ve kognitif fonksiyonu özellikle de erken evrelerinde çeşitli boyutlarıyla ölçebilecek güvenilir ve pratik yöntemlerin yokluğu, kontrollü çalışmalar olmaksızın bu konuda karar vermeyi güçleştirmektedir. Buna karşılık, kognitif bozukluğun primer hedef olarak araştırıldığı 11 çalışmadan yedi tanesinde kognitif fonksiyona etki bulunamamış, bir simvastatin çalışması kognitif azalma bildirirken, üç çalışma da dikkat ve psikomotor fonksiyonlarda iyileşme bildirmiştir.[44] Bu konuda yapılan son tavsiyeler ışığında statin tedavisi öncesinde kognitif fonksiyonun değerlendirilmesine gerek olmadığı, statinlerin kognitif fonksiyonu bozucu etkileri olan ilaçlar olarak tanımlanamayacağı, ancak statin tedavisi alan bir hastada kognitif fonksiyon bozukluğu saptanırsa ilacın kesilmesinin, dozun azaltılmasının veya başka bir ilaca geçilmesinin tartışılmasında yarar olduğu söylenebilir.[47] Pitavastatin ile ilgili olarak da birkaç tane postmarketing olgu bildirimi yapılmış, ancak klinik çalışmalarda bunu destekleyen bulgu saptanmamıştır.[44]

Pitavastatin'in Güvenilirlik, Tolerabilite ve Yan Etki Profili

Pitavastatin genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. LIVES çalışmasında[23] iki yıllık takip sırasında hastaların %10.4'ünde yan etki bildirimi yapılmıştır. Bu yan etkilerin %84'ü hafiftir. Ağrı yan etki oranı sadece %1'dir. İlacı yan etki nedeniyle kesen hasta oranı sadece %7.4'dür. Serum CK yükselmesi %2.74, ALT yükselmesi %1.79, miyalji %1.08, AST ve GGT yükselmesi de sadece %1 oranında saptanmıştır. Bu durum yaşlı popülasyonda da benzer şekildedir.

Günde 4 mg pitavastatin kullanılan bir başka bir yıl süreli açık çalışmada[25] da hastaların sadece %4.1'i ilacı acil yan etkiler nedeniyle kesmiştir. Bu çalışmada CK artışı %2.74, nazofarenjit %5.4 ve myalji %4.1 oranında görülmüştür.

Naci H ve ark.nın yaptıkları meta analizde de pitavastatin yan etki nedeniyle ilacın kesilmesine en az neden olan statin olarak dikkat çekmektedir (Şekil 4).[39]

Sonuç olarak, zaten yeterince güvenilir ilaçlar olan statinler arasında pitavastatin'in güvenilir ve düşük yan etki profili olan bir ilaç olarak dikkat çektiği gözlenmektedir.

İlgi çakışması (conflict of interest): *Yazar Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.*

KAYNAKLAR

1. 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;366:1267–78.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581–90.
4. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2:205–7.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:1–45.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397–405.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003;289:1681–90.
8. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321:1183–7.

9. Patrono C, Rodriguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373–83.
10. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. J Clin Lipidol 2014;8:30–46.
11. Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug. Clin Lipidol 2010;5:309–23.
12. 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. J Am Coll Cardiol 2002;40:567–72.
13. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol 2006;97:89–94.
14. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. Curr Atheroscler Rep 2007;9:389–96.
15. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. N Engl J Med 2008;359:789–99.
16. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781–90.
17. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. Can J Cardiol 2011;27:635–62.
18. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002;346:539–40.
19. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Intern Med 2013;158:526–34.
20. Beaird SL. HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles. J Am Pharm Assoc (Wash) 2000;40:637–44.
21. Venero CV, Thompson PD. Managing Statin Myopathy. Endocrinol Metab Clin N Am 2009;38:121–36.
22. Stewart A. SLCO1B1 Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy. PLOS Currents Evidence on Genomic Tests 2013.
23. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaki Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO Tablet): LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) study. Jpn Pharmacol. Ther 2008;36:709–31.
24. Teramoto T, Urashima M, Shimano H. Livalo Effectiveness and Safety Study (LIVES) Extension. Jpn Pharmacol Ther 2011;39:789–803.
25. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. Atherosclerosis 2010;210:202–8.
26. Park S, Kang HJ, Rim SJ, Ha JW, Oh BH, Chung N, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. Clin Ther 2005;27:1074–82.
27. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002;162:373–9.
28. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). Atherosclerosis 2008;201:345–52.
29. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004;10:1018–23.
30. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. Am J Med 2007;120:706–12.
31. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61–7.
32. Anfossi G, MassuccoP, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004. p. 215–24.
33. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulos A, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. Indian J Gastroenterol 2004;23:131–4.
34. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. J Hepatol 2007;47:135–41.
35. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc 2010. p. 349–56.
36. Riley P, Al Bakir M, O'Donohue J, Crook M. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk. Cardiovasc Ther 2009. p. 216–20.
37. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD. 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;376:1916–22.

38. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. Ann Pharmacother 2010;44:507–14.
39. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:390–9.
40. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Tamakoshi A, Kiyohara Y, Kamatani Y, et al. Statin use and all-cause and cancer mortality: BioBank Japan cohort. J Epidemiol 2017.
41. Vallianou N, Kostantinou A, Kougias M, Kazazis C. Statins and Cancer. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents) 2014,14:706–12.
42. Wang J, Tokoro T, Higa S, Kitajima I. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-kappaB activated by TNF-alpha in hepatocellular carcinoma cells. Biol Pharm Bull 2006;29:634–9.
43. Kubatka P, Bojková B, Kassayová M, Orendáš P, Kajo K, Výbohová D, et al. Combination of Pitavastatin and melatonin shows partial antineoplastic effects in a rat breast carcinoma model. Acta Histochem 2014;116:1454–61.
44. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. Ann Pharmacother 2012;46:549–57.
45. 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.
46. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm 293101.htm. Accessed November 6, 2013.
47. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8(3 Suppl):5–16.