

REVIEW

Penanganan pada Pasien yang Mengalami Gangguan Otot Akibat Pemberian Obat Golongan Statin (SAMS): Review

Warrantia Citta Citti Putri*, Murtiyana Sari, Fitri Ayu Wahyuni, Nining Suryani

Program Studi Farmasi, Fakultas Humaniora dan Kesehatan, Universitas Mulia

ABSTRAK

Pengobatan dislipidemia adalah proses pengobatan jangka panjang yang bertujuan menurunkan dan menjaga kadar lipid dalam darah. Dalam hal ini, obat golongan statin menjadi pilihan utama karena efektivitasnya dalam mengurangi risiko kematian dan morbiditas. Meskipun efek sampingnya relatif dapat ditoleransi, nyeri otot adalah efek samping yang sering muncul dan perlu diperhatikan. Jika nyeri otot berlangsung lama dan semakin parah, dapat menyebabkan gangguan otot yang memerlukan penanganan khusus. Banyak pasien dewasa yang berhenti mengonsumsi statin karena efek samping ini, yang berdampak signifikan pada kesehatan. Berhenti mengonsumsi statin juga berhubungan dengan peningkatan kadar LDL (kolesterol jahat) dan mengurangi peluang mencapai target LDL. Intoleransi terhadap statin juga dikaitkan dengan risiko infark miokard berulang, penyakit jantung koroner, dan kematian yang lebih tinggi. Oleh karena itu, strategi pengelolaan dan pengobatan yang optimal harus mempertimbangkan dosis statin yang dapat ditoleransi dan kombinasi dengan terapi penurunan lipid non-statin untuk mencapai target LDL yang diinginkan.

Kata kunci: statin, dislipidemia, kolesterol, SAMS, miopati

Detail riwayat artikel

Dikirimkan: 24 Februari 2024

Diterima: 27 April 2024

*Penulis korespondensi
Warrantia Citta Citti Putri

Alamat/ kontak penulis:
Program Studi Farmasi,
Fakultas Humaniora dan
Kesehatan, Universitas
Mulia

Jl. Letjend Z.A. Maulani
No. 9 Balikpapan,
Kalimantan Timur

E-mail korespondensi:
[warrantiacittacittiputri@uni
versitasmulia.ac.id](mailto:warrantiacittacittiputri@universitasmulia.ac.id)

PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan penyebab munculnya aterosklerosis pada pembuluh darah yang bisa menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) dan juga stroke. Berdasarkan pedoman pada tahun 2019 terkait pengelolaan dislipidemia di Indonesia, obat golongan statin merupakan pilihan utama dalam menurunkan kadar lipid dalam darah dikarenakan

efektivitasnya dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas pasien (Arvanitis and Lowenstein, 2023; Berberich and Hegele, 2022; Liu et al., 2022; PERKENI, 2019). Hal ini juga dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Yosi dan kawan-kawan bahwa penggunaan antihiperlipidemia pada salah satu Rumah Sakit Swasta di Yogyakarta didominasi oleh obat dari golongan statin. Selama dua dekade terakhir, obat golongan statin digunakan

sebagai obat pilihan pertama dalam menurunkan kadar lipid dalam darah. Hal ini dikarenakan obat golongan statin menunjukkan hasil yang positif dalam menurunkan angka kejadian PJK pada pasien yang mengalami hiperkolesterolemia (Bertolucci, 2020; Febrianti et al., 2021).

Pengobatan dislipidemia merupakan pengobatan jangka panjang dikarenakan target pengobatan yang tidak hanya menurunkan tetapi juga menstabilkan kadar lipid dalam darah. Oleh karena itu penting untuk memberikan informasi terkait tujuan terapi, efek samping obat yang mungkin terjadi, adanya interaksi obat, kepatuhan dalam pengobatan dan pola gaya hidup yang harus dijaga (Alonso et al., 2019; Berberich and Hegele, 2022; Cheeley et al., 2022; Liu et al., 2022; PERKENI, 2019).

LDL (*Low Desity Lipoprotein*) secara kausal terlibat dalam pathogenesis aterosklerosis. Statin merupakan golongan obat inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril koezim A (HMG CoA) reduktase dan merupakan salah satu obat yang paling banyak diteliti. Efikasi obat golongan statin dalam mengurangi risiko kardiovaskular serta keamanannya tidak terbantahkan. Oleh karena itu, statin direkomendasikan dalam pedoman sebagai golongan obat pencegahan kejadian penyakit kardiovaskular (Laufs et al., 2015).

Statin juga mengurangi trigliserida (~20-40%) dan meningkatkan *high-density lipoprotein-cholesterol* (HDL-C) (~5%) sampai batas tertentu. Penelitian meta-

analisis dengan *Randomized Controlled Trial* (RCT) telah menyimpulkan bahwa setiap penurunan 1 mmol/L LDL-C dengan terapi statin dikaitkan dengan penurunan 22% pada angka kejadian kardiovaskular yang utama (kematian koroner, infark miokard, stroke, dan revaskularisasi koroner) (Cheeley et al., 2022; Grundy et al., 2019; Pergolizzi et al., 2020; Vinci et al., 2021).

Penggunaan obat golongan statin diketahui cukup aman dan efek samping yang muncul relatif dapat ditoleransi. Namun, efek samping yang tidak diinginkan yang cukup serius juga patut diperhatikan. Efek samping yang paling sering muncul pada penggunaan obat golongan statin adalah nyeri pada otot. Namun jika efek samping nyeri otot berlangsung lama dan terjadi peningkatan keparahan maka akan menjadi serius sehingga akan muncul diagnosis gangguan otot disebabkan penggunaan statin (SAMS) dan perlu dilakukannya penanganan tersendiri (Nuraliyah and Sinuraya, 2017). Namun, dikarenakan informasi yang kurang dipahami oleh pasien terutama terkait efek samping obat yang terkadang muncul secara tidak sadar oleh pasien ataupun tenaga medis sehingga dapat menimbulkan terjadinya ketidakpatuhan atau bahkan penghentian tiba-tiba pada pengobatan karena rasa yang tidak nyaman oleh pasien (Mammen, 2021). Kejadian intoleransi terhadap obat golongan statin juga dikaitkan dengan risiko kejadian PJK berulang yang lebih tinggi (Rallidis, 2020).

Oleh karena itu, tujuan dari artikel ini adalah untuk meninjau dengan lebih baik lagi pasien yang mengalami gangguan otot akibat penggunaan obat golongan statin, penegakkan diagnosis yang lebih terukur dengan menggunakan SAMS-CI dan juga pemeriksaan kadar serum kreatin kinase (serum CK) serta pengaplikasian penanganan SAMS berdasarkan pedoman pengobatan sehingga tujuan pengobatan dislipidemia dapat tercapai dengan baik dan dapat mempengaruhi pula kejadian perburukannya.

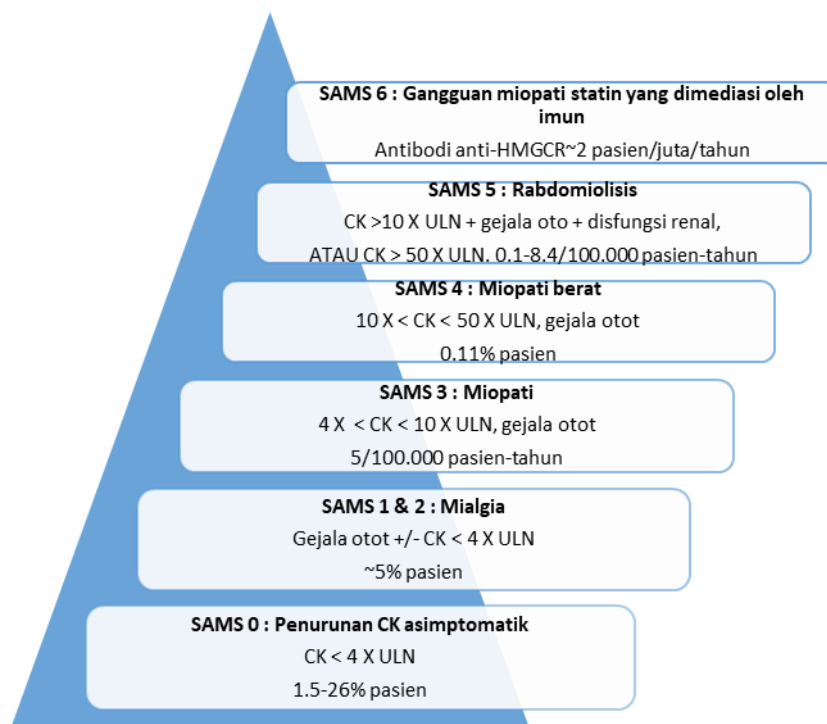
STATIN ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS (SAMS)

SAMS secara klinis, merupakan gejala yang melibatkan gangguan otot berupa nyeri proksimal, simetris, ketegangan pada otot, kekakuan atau kram yang mungkin disertai dengan kelemahan otot. Kejadian SAMS tampaknya mempengaruhi orang yang aktif secara fisik. Hal ini terlihat adanya peningkatan serum CK pasca melakukan aktivitas fisik (Dicken et al., 2022; Stock, 2018; Thompson et al., 2016; Yunita et al., 2021).

SAMS yang paling umum adalah myalgia, lemah pada otot, nyeri punggung bawah, otot proksimal dan tendon, dan kram otot pada malam hari yang melibatkan kelompok otot besar. Gejala dan/atau

kelainan biokimia sering muncul lebih awal setelah memulai pengobatan, menghilang setelah penghentian, dan kambuh dalam beberapa hari hingga minggu setelah pemberian statin (Vinci et al., 2021). SAMS paling berat adalah rabdomiolisis dimana tingkat kerusakan otot yang berat ditandai dengan adanya pelepasan myoglobin yang masif, peningkatan serum CK yang tinggi, mioglobinuria, dan menyebabkan gagal ginjal akut serta kematian (Dicken et al., 2022; Palapinyo, 2018; Schellack et al., 2018; Stock, 2018; Thompson et al., 2016; Yunita et al., 2021).

Pasien dengan SAMS, yang mengalami ketidaknyamanan otot dan peningkatan kadar CK, harus didiagnosis berdasarkan gambaran klinis dan kekambuhan gejala setelah pemberian kembali statin. Membuat diagnosis SAMS yang pasti dapat menjadi tantangan mengingat banyak individu memiliki latar belakang ketidaknyamanan otot nonspesifik; pekerjaan di masa depan untuk menentukan biomarker untuk SAMS akan menjadi utilitas klinis potensial yang besar. Hiperkolesterolemia biasanya dapat dikelola secara efektif pada pasien ini dengan menggunakan rejimen alternatif statin atau agen penurun kolesterol nonstatin (Mammen, 2021; Pergolizzi et al., 2020).



Gambar 1. Klasifikasi SAMS (Turner and Pirmohamed, 2020)

Namun kejadian khas pada SAMS dapat dilihat pada serum CK yang terjadi penurunan setelah beberapa minggu pemberian statin tetapi gejala yang dirasakan masih tetap ada ataupun berulang disertai serum CK yang meningkat hingga maksimal empat minggu setelah pengobatan statin dihentikan (Laufs et al., 2015).

National Lipid Association (NLA) mendefinisikan intoleransi statin sebagai "ketidakmampuan untuk mentolerir setidaknya dua statin: satu statin pada dosis harian awal terendah dan statin lain pada dosis harian apa pun, karena gejala yang tidak menyenangkan (nyata atau yang dirasakan) atau laboratorium abnormal. Penentuan, sementara terkait dengan pengobatan statin dan reversibel setelah

penghentian statin. *European Atherosclerosis Society* (EAS) menyatakan "penilaian gejala otot terkait statin mencakup sifat gejala otot, peningkatan kadar CK dan hubungan temporalnya dengan inisiasi terapi dengan statin, dan penghentian terapi statin dan tantangan ulang (Turner and Pirmohamed, 2020).

Tingkat sebenarnya dari gejala otot terkait statin (SAMS) sulit untuk diukur, karena mungkin bersifat sementara, sering sembuh secara spontan, dan dapat disebabkan oleh beberapa factor. Nyeri otot terkait statin harus dievaluasi secara serius dan statin dapat dihentikan atau diubah menjadi jadwal pemberian dosis yang lebih jarang untuk melihat apakah nyeri otot sembuh (Pergolizzi et al., 2020).

DIAGNOSIS SAMS

Diagnosis SAMS mungkin sulit, karena kurangnya tes diagnostik definitif. CK, biomarker kerusakan otot, biasanya digunakan untuk mendeteksi kerusakan otot rangka dan tingkat keparahannya. Namun, kadar serum CK seringkali normal pada pasien simptomatik dengan asumsi statin, sementara dapat meningkat pada pasien asimtomatik. Untuk alasan ini, CK merupakan biomarker non-sensitif untuk miopati yang diinduksi statin, tetapi saat ini digunakan dalam evaluasi SAMS karena tidak adanya tes laboratorium spesifik lainnya. Di antara klasifikasi SAMS yang berbeda, algoritma penilaian klinis *European Atherosclerosis Society* (EAS) mencakup sifat gejala otot, peningkatan kadar serum CK, dan hubungan temporal dengan awal terapi, suspensi, dan tantangan ulang. Semua jenis nyeri otot dianggap sebagai "gejala otot", diklasifikasikan menurut nilai serum CK dan dibagi di antara ada atau tidaknya tingkat tinggi biomarker kerusakan otot ini. *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA), dan *National Lipid Association* (NLA) berfokus terutama pada gejala dan peningkatan serum CK, dan kurang pada skor diagnostik klinis, seperti yang diusulkan oleh *Canadian Work Group* (CWG). Meskipun semua klasifikasi ini mengusulkan tingkat serum CK dalam spektrum penyakit SAMS, gejala sering terjadi tanpa peningkatan biomarker. Oleh karena itu, definisi ini berguna untuk mengukur SAMS dalam uji klinis daripada

dalam praktik klinis, di mana diagnosis bergantung pada gejala subjektif (Mammen, 2021).

Panel Konsensus EAS mendefinisikan 3 jenis utama dari SAMS yaitu yang pertama mialgia dimana adanya gejala otot dengan kadar CK normal atau sedikit meningkat dan merupakan jenis SAMS yang paling umum dialami (> 80%), yang kedua miositis yaitu adanya gejala otot dengan kadar CK biasanya > 10x batas atas normal tetapi < 40x batas atas normal dan yang ketiga adalah rhabdomyolisis yang merupakan gejala otot parah dengan peningkatan kadar CK yang nyata (biasanya > 40x batas atas normal) disertai kerusakan pada ginjal (Rallidis, 2020).

Ada beberapa faktor yang mendukung diagnosis klinis SAMS yaitu meliputi :

- Nyeri atau kelemahan otot besar pada proksimal yang simetris dan dapat diperburuk oleh olahraga
- Gejala mulai 2 sampai 4 minggu setelah pemberian statin
- Hilangnya gejala dalam 2 minggu setelah penghentian statin
- Gejala kembali dalam waktu 2 minggu setelah pemberian statin kembali
- Gejala yang terjadi dengan 2 atau lebih statin yang berbeda dimana setidaknya salah satunya dengan dosis terendah (Cho, 2021).

Prosedur pengobatan SAMS tergantung pada gejala dan tingkat peningkatan serum CK. Pasien dengan

peningkatan serum CK lebih dari 4x dari batas atas normal harus terlebih dahulu dilakukan penghentian statinnya (A. I. Dyadyk et al., 2018).

INDEKS KLINIS SAMS

Kehadiran SAMS juga memberikan pengaruh negatif pada kemampuan pasien dalam melakukan aktivitas sehari-hari dan yang melibatkan aktivitas fisik yang tidak menjadi perhatian dikarenakan aktivitas fisik tidak memiliki hubungan sebab akibat dengan kematian (Rosenson et al., 2017).

Sampai saat ini, tidak ada instrument pengukuran standar untuk mendiagnosis secara akurat SAMS. Oleh karena itu, untuk menentukan kemungkinan bahwa efek berhubungan dengan SAMS, Gugus Tugas Keamanan NLA mengusulkan metodologi baru untuk menilai kemungkinan mialgia atau miopati pasien yang diobati dengan statin disebabkan atau diperburuk akibat penggunaan statin. Metode ini awalnya disebut dengan *Statin Myalgia Clinical Index* (SMCI) tetapi dinamai ulang *Statin-Associated Muscle Symptoms Clinical Index* (SAMS-CI) untuk mencerminkan luasnya menilai semua bentuk gejala SAMS yang digariskan oleh NLA, bukan hanya mialgia (Rosenson et al., 2017).

Berdasarkan pengamatan klinis ini, SAMS-CI dikembangkan 13 untuk membantu dokter menentukan kemungkinan SAMS pada pasien yang diobati dengan statin yang menyebabkan gejala otot. Meskipun SAMS-CI masih perlu divalidasi dalam uji klinis skala besar, penelitian sebelumnya menunjukkan

bahwa kurang dari 10% pasien dengan skor 4 atau kurang (dari 11 kemungkinan poin) memiliki SAMS. Namun, karena hanya setengah dari mereka dengan SAMS yang dikonfirmasi memiliki skor 6 atau lebih, SAMS-CI tampaknya paling berguna untuk mengidentifikasi pasien yang paling tidak mungkin memiliki SAMS yang sebenarnya (Mammen, 2021; R. Sarzani et al., 2023; Taylor et al., 2017).

Kuesioner indeks gejala klinis dirancang untuk memudahkan diagnosis serta memerlukan validasi tambahan. SAMS-CI telah dikembangkan untuk menentukan kemungkinan keterlibatan penggunaan statin terhadap kejadian mialgia. Hal ini didasarkan pada luasnya gejala, waktu timbulnya gejala dan respon pasien terhadap penghentian dan penyesuaian dosis statin (Mammen, 2021; R. Sarzani et al., 2023; Taylor et al., 2017).

Meskipun keadaan dapat bervariasi, diagnosis SAMS yang dicurigai biasanya harus dimulai dengan mendokumentasikan lokasi, pola, dan waktu gejala otot sebagaimana dirinci pada SAMS-CI. Selanjutnya, statin harus dihentikan dan waktu perbaikan gejala otot harus didokumentasikan; kegagalan perubahan kondisi menjadi lebih baik setelah 4 sampai 8 minggu sangat diduga kuat bahwa pasien tidak memiliki SAMS dan penyebab alternatif untuk gejala pasien harus dicari. Selama periode *washout* statin, faktor-faktor yang dapat menyebabkan risiko intoleransi statin harus dihilangkan jika memungkinkan. Ini

termasuk pengujian dan pengobatan hipotiroidisme dan kekurangan vitamin D

(Mammen, 2021; R. Sarzani et al., 2023; Taylor et al., 2017).

Instruksi :

- Digunakan pada pasien yang **baru mengalami** atau **mengalami peningkatan** gejala otot setelah mendapatkan regimen statin
- **Regimen statin** termasuk statin apapun pada tiap dosis atau frekuensi, termasuk statin yang digunakan sebelumnya oleh pasien, pada dosis yang sama atau dosis yang berbeda.
- **Gejala otot** termasuk sakit, kram, berat, ketidaknyamanan, kelemahan atau kekakuan.
- Menginterpretasikan skor keseluruhan berdasarkan **kemungkinan penyebab lain** dari gejala otot, seperti :

Aktivitas fisik terkini	Hipertiroidisme	Penyakit lain yang bersamaan muncul
Perubahan pola aktivitas latihan	Interaksi obat dengan statin	Penyakit otot yang mendasari

Berapa banyak regimen statin yang sedang digunakan pasien pada saat munculnya atau peningkatan gejala otot?

Satu Dua atau lebih

Lengkapi pertanyaan pada sisi kiri Lengkapi pertanyaan pada sisi kanan

Terkait regimen statin ini :

A. Lokasi dan pola gejala otot
(Jika lebih dari 1 kategori terjadi, catat angka tertinggi)

	Masukkan skor :
Simetrik, fleksor pinggul atau paha	3
Simetrik, betis	2
Simetrik, ekstremitas atas proksimal	2
Asimetrik, kadang-kadang, atau tidak spesifik pada salah satu area	1

B. Waktu onset gejala otot yang berhubungan dengan mulainya regimen statin

< 4 minggu	3
4-12 minggu	2
> 12 minggu	1

C. Waktu perbaikan gejala otot setelah penghentian statin
(Jika pasien masih mengonsumsi statin, stop regimen dan monitor gejala)

< 2 minggu	2
2-4 minggu	1
Tidak ada perbaikan setelah 4 minggu	0

Ditinjau ulang pasien dengan regimen statin,
(Bahkan jika senyawa statin yang sama atau regimen seperti di atas)

Kemudian lengkapi pertanyaan terakhir :

D. Waktu kekambuhan gejala otot yang mirip yang berhubungan dengan mulainya

< 4 minggu	3
4-12 minggu	1
> 12 minggu atau gejala serupa tidak terulang kembali	0

Total :

Semua skor di atas harus diisi sebelum ditotal

Terkait regimen statin sebelum regimen yang terbaru :

A. Lokasi dan pola gejala otot
(Jika lebih dari 1 kategori terjadi, catat angka tertinggi)

	Masukkan skor :
Simetrik, fleksor pinggul atau paha	3
Simetrik, betis	2
Simetrik, ekstremitas atas proksimal	2
Asimetrik, kadang-kadang, atau tidak spesifik pada salah satu area	1

B. Waktu onset gejala otot yang berhubungan dengan mulainya regimen statin

< 4 minggu	3
4-12 minggu	2
> 12 minggu	1

C. Waktu perbaikan gejala otot setelah penghentian statin

< 2 minggu	2
2-4 minggu	1
Tidak ada perbaikan setelah 4 minggu	0

Terkait regimen statin yg terkini :
(Bahkan jika senyawa statin yang sama atau regimen seperti di atas)

D. Waktu kekambuhan gejala otot yang mirip yang berhubungan dengan mulainya

< 4 minggu	3
4-12 minggu	1
> 12 minggu atau gejala serupa tidak terulang kembali	0

Total :

Semua skor di atas harus diisi sebelum ditotal

Total skor :		2-6	7-8	9-11
Interpretasi	Kemungkinan gejala otot pasien karena penggunaan statin	Tidak berpengaruh	Kemungkinan berpengaruh	Dapat berpengaruh

Gambar 2. Indeks Klinik SAMS (Rosenson et al., 2017)

MEKANISME SAMS

Pada saat ini, mekanisme terjadinya mialgia yang diinduksi statin tidak diketahui. Namun terdapat beberapa teori yang dapat menjelaskan beberapa gejala otot terkait statin lainnya (kram, kekakuan), termasuk penurunan isoprenoid, penurunan

kolesterol pada sarkolemal, homeostasis kalsium intraseluler yang terganggu, dan peningkatan pada ROS mitokondria otot rangka (Rebalka et al., 2019).

Isoprenoid adalah senyawa lemak yang dihasilkan dari jalur reduktase HMG-CoA. Ini terutama terdiri dari *farnesyl*

pyrophosphate (F-PP) dan *geranylgeranyl pyrophosphate* (GG-PP). Ketika F-PP dan GG-PP menurun, hal itu menyebabkan protein membran (protein terprenilasi), seperti GTPase menjadi tidak dapat menempel pada membran sel, yang menyebabkan penerimaan abnormal pada sel. Ini akan meningkatkan kalsium sistolik yang merangsang caspase-3 dan mengirimkan sinyal ke sel untuk menyebabkan apoptosis atau ekspresi gen abnormal. Selanjutnya, penurunan isoprenoid dapat menyebabkan pengurangan CoQ10, yang merupakan zat penting untuk rantai transpor elektron mitokondria. Oleh karena itu, penggunaan statin dapat memiliki efek samping mengkatalisasi energi otot. Namun, belum ada bukti yang membuktikan hubungan antara penurunan CoQ10 dan gangguan otot (Choi et al., 2016; Collin et al., 2022; Derosa et al., 2019; Dohlmann et al., 2022; A. I. Dyadyk et al., 2018; Gutierrez-Mariscal et al., 2021; Kennedy et al., 2020; Qu et al., 2018a, Raizner and Quiñones, 2021; Wei et al., 2022).

Penurunan kolesterol pada sarkolemal dan retikuler sarkoplasma mempengaruhi ketidakseimbangan lipid membran dan plasma. Dengan demikian, lipid membran tidak stabil. Namun, ada beberapa penelitian yang memperdebatkan asumsi ini yang melihat ke dalam penghambatan sintetase squalene di myotubule sel otot (Elam et al., 2017; Palapinyo, 2018).

Homeostasis kalsium intraseluler yang terganggu; kalsium memiliki peran penting dalam mengontrol fungsi sel otot. Saluran kalsium tipe-L adalah saluran media untuk meningkatkan kadar kalsium dalam sel. *Reseptor ryanodine* yang terletak di retikulum sarkoplasma mengirimkan sinyal untuk menciptakan potensial aksi dan kontraksi otot. Studi tentang biopsi sel otot pada pengguna statin dan pasien kelemahan otot menemukan bahwa *reseptor ryanodine* 3 (RR3) meningkat (Elam et al., 2017; Palapinyo, 2018).

Selain itu, mekanisme yang bertanggung jawab untuk mialgia yang diinduksi statin terjadi pada peningkatan yang diamati pada ROS mitokondria otot rangka yang dihasilkan dari pemberian statin. Untuk menahan terjadinya peningkatan stres oksidatif akibat terapi statin, miofiber harus meningkatkan kapasitas antioksidannya (Dohlmann et al., 2019; Elam et al., 2017; Rebalka et al., 2019).

Ekspresi sistem $x\text{C}^-$ subunit telah terbukti dapat diinduksi oleh stres oksidatif dalam saluran sel saraf. Selain itu, peningkatan regulasi sistem $x\text{C}^-$ juga telah terbukti memberikan fenotipe pelindung terhadap tekanan oksidatif pada saluran sel saraf dan sel kanker. Mempertimbangkan bukti yang melibatkan statin dalam generasi ROS mitokondria, kami mengeksplorasi apakah respons serupa terjadi pada serat miofiber yang diobati dengan statin. Kongruen dengan jalur yang dijelaskan, kami mengamati peningkatan regulasi protein

rantai ringan xC sistem (xCT) setelah pengobatan atorvastatin yang disertai dengan peningkatan terkait penghabisan glutamat. Penghambatan spesifik sistem xC melalui SSZ menetapkan sistem antiporter ini sebagai kontributor utama glutamat ekstraseluler dalam model kami. Untuk sementara, temuan ini menunjukkan bahwa pergeseran intraseluler sebelumnya menuju keadaan oksidatif memicu transkripsi xCT dan modulasi aktivitas sistem xC selanjutnya. Selain itu, kandungan protein xCT tetap meningkat setelah 24 jam pengobatan atorvastatin, menunjukkan bahwa stres oksidatif tidak diperbaiki dalam periode 24 jam, atau bahwa penyimpanan glutathione intraseluler yang terkuras tidak diisi ulang dalam waktu ini. Secara hipotetis, sistem xC memang bisa diekspresikan secara berlebihan dan terlalu aktif pada pasien yang diberi resep statin dosis harian. Untuk memeriksa apakah kaskade pensinyalan ini bergantung pada ROS yang berlebihan, pengobatan - tokoferol digunakan untuk menetralkan spesies radikal (Ahmadi et al., 2018; Liu et al., 2019; McGregor et al., 2020; Mollazadeh et al., 2021; Nikulina et al., 2022; Rebalka et al., 2019).

PENGELOLAAN SAMS

Mayoritas (~60%) pasien dewasa yang menghentikan statin melaporkan SAMS sebagai alasan utama ketidakpatuhan dan penghentian statin. Efek samping SAMS pada dosis optimal statin dan kepatuhan memberikan dampak kesehatan yang substansial. Pasien yang menghentikan

pengobatan menunjukkan peningkatan paling besar pada LDL dan kecil kemungkinannya untuk mencapai LDL < 100 mg/dL dan < 70 mg/dL. Selain itu, intoleransi statin dikaitkan dengan tingkat infark miokard berulang sebesar 36% lebih tinggi, tingkat kejadian PJK 43% lebih tinggi dan tingkat kematian 15% lebih tinggi. Oleh karena itu, harus dilakukan berbagai strategi untuk mengelola dan mengobati SAMS (Dicken et al., 2022; Laufs et al., 2017; Martirossian and Goldberg, 2023; Penson et al., 2022; Schellack et al., 2018; Warden et al., 2023).

Adapun pengelolaan SAMS berdasarkan Panel Konsensus EAS adalah sebagai berikut:

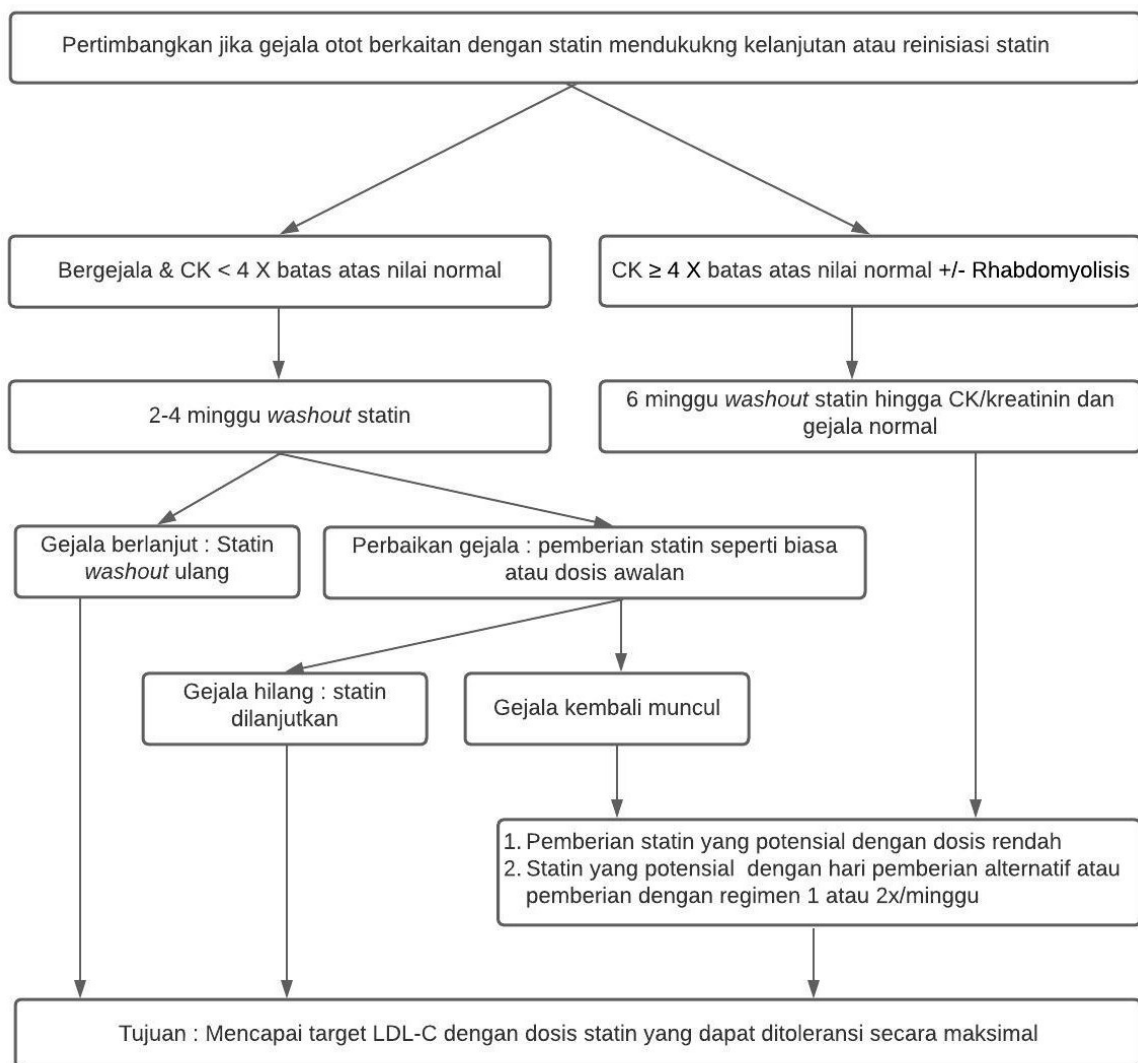
- a. Pastikan bahwa ada indikasi penggunaan statin dan bahwa pasien sepenuhnya menyadari manfaat yang diharapkan dalam pengurangan risiko penyakit kardiovaskular yang dapat dicapai dengan pengobatan ini
- b. Pastikan tidak ada kontraindikasi untuk penggunaan statin
- c. Beri konseling kepada pasien mengenai risiko 'efek samping' dan kemungkinan besar bahwa hal ini dapat ditangani dengan sukses
- d. Tekankan diet dan tindakan gaya hidup lainnya
- e. Gunakan strategi berbasis statin secara istimewa terlepas dari adanya gejala terkait otot yang dikaitkan dengan statin

- f. Jika tantangan ulang tidak berhasil; gunakan dosis rendah atau intermiten lebih disukai statin yang berbeda (kuat atau manjur).
- g. Gunakan terapi non-statin sebagai tambahan yang diperlukan untuk mencapai tujuan kolesterol lipoprotein densitas rendah
- h. Jangan merekomendasikan suplemen untuk meringankan gejala otot karena tidak ada bukti yang baik untuk mendukung penggunaannya (Stroes et al., 2015a).

Dengan asumsi bahwa gejala otot benar-benar sembuh dan bahwa pasien memenuhi pedoman *American College of Cardiology* dan *American Heart Association* untuk memulai pengobatan dengan statin, menantang pasien dengan rejimen statin adalah komponen penting dari proses diagnostik. Pemeriksaan lebih lanjut tidak diperlukan bagi mereka yang tidak mengalami kembalinya gejala otot dengan pemberian kembali statin. Namun, pada mereka yang gejalanya kembali, terutama jika mereka memiliki skor SAMS-CI atau lebih, statin harus dihentikan sampai gejala hilang dan kemudian rejimen statin alternatif dapat dimulai. Misalnya rosuvastatin, atorvastatin, dan pitavastatin memiliki waktu paruh yang panjang dan dapat diberikan dua hari sekali (atau bahkan sekali seminggu) menghasilkan dosis statin mingguan yang lebih rendah. Meskipun

beberapa pasien dengan SAMS mentolerir rejimen dosis rendah ini, yang mungkin tidak kalah dengan dosis harian untuk mengurangi kadar LDL-C dan trigliserida, masih harus ditunjukkan seberapa efektifnya mengurangi risiko kejadian kardiovaskular (Mammen, 2021; R. Sarzani et al., 2023; Stock, 2018; Yunita et al., 2021).

Untuk mencegah terjadinya SAMS, sebelum menggunakan statin, perlu ditetapkan adanya faktor risiko perkembangannya, termasuk penggunaan kombinasi obat yang berpotensi berbahaya. Jika faktor-faktor ini tidak dapat dieliminasi, perhatian khusus harus dilakukan sehubungan dengan pasien yang berisiko: usia tua, penyalahgunaan alkohol, aktivitas fisik yang tinggi, riwayat penyakit otot rangka, hipotiroidisme, diabetes melitus, gangguan fungsi ginjal dan hati. Sesuai dengan rekomendasi RKO, NOA, RosOKR 2017 tentang diagnosis dan koreksi gangguan metabolisme lipid, perlu untuk menentukan kadar CK serum sebelum meresepkan statin, jika kadar CK > 4 ULN, analisis harus diulangi. Pemantauan rutin kadar CK tidak diperlukan jika tidak ada gejala otot. Saat muncul, CK harus ditentukan untuk menilai tingkat keparahan kerusakan otot dan memutuskan apakah akan melanjutkan terapi statin atau dari perubahan dosis (A I Dyadyk et al., 2018; Rashed et al., 2018).



Gambar 3. Algoritma Terapi SAMS (Stroes et al., 2015b)

Menurunkan LDL-C dengan terapi statin mengurangi risiko CVD hingga 40% pada berbagai pasien. Mengingat bahwa alasan utama untuk ketidakpatuhan/penghentian statin berkaitan dengan timbulnya efek samping (dirasakan), maka tingginya prevalensi SAMS yang dilaporkan dari studi observasi cenderung berdampak buruk pada manfaat CVD dari statin. Strategi untuk mencegah

hilangnya terapi statin yang efektif karena SAMS masih kurang. Dengan tidak adanya definisi standar emas, Panel Konsensus EAS ini mengusulkan untuk mendasarkan kemungkinan SAMS disebabkan oleh statin pada sifat gejala dan hubungan temporal mereka dengan inisiasi statin, penghentian statin (atau dechallenge), dan tantangan berulang (Gambar 3). Terapi yang optimal harus menggabungkan dosis statin yang

dapat ditoleransi secara maksimal, atau bahkan non-harian, bersama dengan terapi penurun lipid berbasis non-statin untuk mencapai target LDL-C (Iatan et al., 2023; Martirossian and Goldberg, 2023; Rashed et al., 2018; Schellack et al., 2018; Stroes et al., 2015b).

KESIMPULAN

Obat golongan statin atau penghambat HMG-CoA reduktase merupakan pilihan penting untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan mencegah penyakit kardiovaskuler. Meskipun miopati (gangguan otot) adalah masalah umum yang terjadi pada 10%-15% pasien, efek samping ini biasanya tidak parah. Namun, gejala ini dapat memengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat. Oleh karena itu, peran tenaga kesehatan sangat penting dalam mengevaluasi dan mengelola gejala terkait penggunaan statin. Manfaat dan risiko penggunaan statin harus dipertimbangkan dengan cermat, dan pemilihan statin yang bijaksana dapat meminimalkan efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

REFERENSI

Ahmadi, Y., Ghorbanihaghjo, A., Naghi-Zadeh, M., Yagin, N.L., 2018. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*.

<https://doi.org/10.1007/s10787-018-0469-x>

Alonso, R., Cuevas, A., Cafferata, A., 2019. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb*. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17030>

Arvanitis, M., Lowenstein, C.J., 2023. Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 176. <https://doi.org/10.7326/AITC202306200>

Berberich, A.J., Hegele, R.A., 2022. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 43. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>

Bertoluci, M.C., 2020. Choosing statins: a review to guide clinical practice. *Arch Endocrinol Metab*. 64, 639–653. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000306>

Cheeley, M.K., Saseen, J.J., Agarwala, A., Ravilla, S., Ciffone, N., Jacobson, T.A., Dixon, D.L., Maki, K.C., 2022. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 16. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>

Cho, L.S., 2021. Statin intolerance and new lipid-lowering treatments. *Cleve Clin J Med* 88, 381–387. <https://doi.org/10.3949/CCJM.88A.20165>

- Choi, H.K., Won, E.K., Choung, S.Y., 2016. Effect of coenzyme Q10 supplementation in statin-treated obese rats. *Biomol Ther (Seoul)* 24. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.089>
- Collin, B.G., Raju, D., Katsikas, S., 2022. Statins, Enzyme CoQ10 Supplement Use, and Cognitive Functioning. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 35. <https://doi.org/10.1177/08919887211044747>
- Costa, S., Reina Couto, M., Albino Teixeira, A., Sousa, T., 2016. Statins and oxidative stress in chronic heart failure. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.006>
- Derosa, G., D'Angelo, A., Maffioli, P., 2019. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther* 13. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S223153>
- Dicken, W., Mehta, A., Karagiannis, A., Jain, V., Vavuranakis, M., Sperling, L., Cassimatis, D., 2022. Statin associated muscle symptoms: An update and review. *Prog Cardiovasc Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.010>
- Dohlmann, T.L., Kuhlman, A.B., Morville, T., Dahl, M., Asping, M., Orlando, P., Silvestri, S., Tiano, L., Helge, J.W., Dela, F., Larsen, S., 2022. Coenzyme Q10 Supplementation in Statin Treated Patients: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants* 11. <https://doi.org/10.3390/antiox11091698>
- Dyadyk, A. I., Kugler, T.E., Suliman, Y. v., Zborovskyy, S.R., Zdykhovskaya, I.I., 2018. STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT. *The Russian Archives of Internal Medicine* 8. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276>
- Elam, M.B., Majumdar, G., Mozhui, K., Gerling, I.C., Vera, S.R., Fish-Trotter, H., Williams, R.W., Childress, R.D., Raghoebar, R., 2017. Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge. *PLoS One* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181308>
- Febrianti, Y., Medisa, D., Tetuko, H., Nurul, S., Hasanah, F., 2021. The use of anti-hyperlipidemia in a private hospital in Yogyakarta during 2013-Penggunaan antihiperlipidemia di salah satu rumah sakit swasta di

- Yogyakarta selama periode tahun 2013 – 2019 17, 2–10.
- Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., Beam, C., Birtcher, K.K., Blumenthal, R.S., Braun, L.T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D.E., Goldberg, R., Heidenreich, P.A., Hlatky, M.A., Jones, D.W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C.E., Orringer, C.E., Peralta, C.A., Saseen, J.J., Smith, S.C., Sperling, L., Virani, S.S., Yeboah, J., 2019. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73, e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- Gutierrez-Mariscal, F.M., de la Cruz-Ares, S., Torres-Peña, J.D., Alcalá-Díaz, J.F., Yubero-Serrano, E.M., López-Miranda, J., 2021. Coenzyme q10 and cardiovascular diseases. *Antioxidants*. <https://doi.org/10.3390/antiox10060906>
- Hansen, M., Kuhlman, A.C.B., Sahl, R.E., Kelly, B., Morville, T., Dohlmann, T.L., Chrøis, K.M., Larsen, S., Helge, J.W., Dela, F., 2020. Corrigendum to “Inflammatory biomarkers in patients in simvastatin treatment: No effect of co-enzyme Q10 supplementation” (*Cytokine* (2019) 113 (393–399), (S1043466618303995), (10.1016/j.cyto.2018.10.011)). *Cytokine*. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154941>
- Iatan, I., Mancini, G.B.J., Yeoh, E., Hegele, R.A., 2023. Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2215982>
- Kennedy, C., Köller, Y., Surkova, E., 2020. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 299. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006>
- Khan, F., Ibrahim, W., 2009. Rosuvastatin Induced Rhabdomyolysis in a Low Risk Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Curr Clin Pharmacol* 4. <https://doi.org/10.2174/157488409787236056>
- Laufs, U., Scharnagl, H., Halle, M., Windler, E., Endres, M., März, W., 2015. Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch*

- Arztebl Int 112, 748–755.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0748>
- Liu, A., Wu, Q., Guo, J., Ares, I., Rodríguez, J.L., Martínez-Larrañaga, M.R., Yuan, Z., Anadón, A., Wang, X., Martínez, M.A., 2019. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.004>
- Liu, T., Zhao, D., Qi, Y., 2022. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. *J Clin Med.* <https://doi.org/10.3390/jcm11216377>
- Mammen, A.L., 2021. Statin-Associated Myalgias and Muscle Injury—Recognizing and Managing Both While Still Lowering the Low-Density Lipoprotein. *Medical Clinics of North America* 105, 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.10.004>
- Martirossian, A.N., Goldberg, A.C., 2023. Management of patients with statin intolerance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101714>
- McGregor, G.H., Campbell, A.D., Fey, S.K., Tumanov, S., Sumpton, D., Blanco, G.R., Mackay, G., Nixon, C., Vazquez, A., Sansom, O.J., Kamphorst, J.J., 2020. Targeting the metabolic response to statin-mediated oxidative stress produces a synergistic antitumor response. *Cancer Res* 80. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0644>
- Mollazadeh, H., Tavana, E., Fanni, G., Bo, S., Banach, M., Pirro, M., von Haehling, S., Jamialahmadi, T., Sahebkar, A., 2021. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* <https://doi.org/10.1002/jcsm.12654>
- Murrow, J.R., Sher, S., Ali, S., Uphoff, I., Patel, R., Porkert, M., Le, N.A., Jones, D., Quyyumi, A.A., 2012. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: Atorvastatin versus pravastatin. *J Clin Lipidol* 6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.08.006>
- Nikulina, K.V., Vorobieva, O. V., Fateeva, V. V., 2022. Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* 14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-25-32>
- Nuraliyah, NisaM., Sinuraya, R.K., 2017. Efek Neuroprotektif dan Gangguan Kognitif Statin. *Farmaka* 15, 115.
- Oh, J., Ban, M.R., Miskie, B.A., Pollex, R.L., Hegele, R.A., 2007. Genetic

- determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 6. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-6-7>
- Palapinyo, S., 2018. Statin-Associated Muscle Symptoms: SAM. *Bangk Med J* 14, 69–75. <https://doi.org/10.31524/bkkmedj.2018.02.013>
- Parihar, A., Parihar, M.S., Zenebe, W.J., Ghafourifar, P., 2012. Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria. *Hum Exp Toxicol* 31. <https://doi.org/10.1177/0960327111429141>
- Penson, P.E., Bruckert, E., Marais, D., Reiner, Ž., Pirro, M., Sahebkar, A., Bajraktari, G., Mirrahimov, E., Rizzo, M., Mikhailidis, D.P., Sachinidis, A., Gaita, D., Latkovskis, G., Mazidi, M., Toth, P.P., Pella, D., Alnouri, F., Postadzhiyan, A., Yeh, H.I., Mancini, G.B.J., von Haehling, S., Banach, M., Acosta, J., Al-Khnifisawi, M., Alnouri, F., Amar, F., Atanasov, A.G., Bajraktari, G., Bhaskar, S., Bytyçi, I., Bjelakovic, B., Bruckert, E., Cafferata, A., Ceska, R., Cicero, A.F.G., Collet, X., Daccord, M., Descamps, O., Djuric, D., Durst, R., Ezhov, M. V., Fras, Z., Gaita, D., Hernandez, A. V., Jones, S.R., Jozwiak, J., Kakauridze, N., Kallel, A., Katsiki, N., Khera, A., Kostner, K., Kubilius, R., Latkovskis, G., Mancini, G.B.J., Marais, A.D., Martin, S.S., Martinez, J.A., Mazidi, M., Mikhailidis, D.P., Miserez, A.R., Mitchenko, O., Mitkovskaya, N.P., Moriarty, P.M., Nabavi, S.M., Nair, D., Panagiotakos, D.B., Paragh, G., Pella, D., Penson, P.E., Petrulioniene, Z., Postadzhiyan, A., Puri, R., Reda, A., Reiner, Ž., Radenkovic, D., Rakowski, M., Riadh, J., Richter, D., Ruscica, M., Sattar, N., Serban, M.C., Shehab, A.M.A., Shek, A.B., Sirtori, C.R., Stefanutti, C., Tomasik, T., Toth, P.P., Viigimaa, M., Valdivielso, P., Vinereanu, D., Vohnout, B., von Haehling, S., Vrablik, M., Wong, N.D., Yeh, H.I., Zhisheng, J., Zirlik, A., 2022. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12960>
- Pergolizzi, J. V., Coluzzi, F., Colucci, R.D., Olsson, H., LeQuang, J.A., Al-Saadi, J., Magnusson, P., 2020. Statins and muscle pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 13, 299–310. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1734451>
- PERKENI, 2019. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. PB. Perkeni 9.
- Qu, H., Guo, M., Chai, H., Wang, W.T., Ga, Z.Y., Shi, D.Z., 2018a. Effects of coenzyme

- Q10 on statin-induced myopathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>
- Raizner, A.E., Quiñones, M.A., 2021. Coenzyme Q10 for Patients With Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.009>
- Rallidis, L.S., 2020. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. *Hellenic Journal of Cardiology* 61, 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.09.001>
- Rashed, M.R.H., Banerjee, S.K., Ahsan, S.A., Zaman, S.M., Ahmed, K., Rahman, M.M., Mahmood, M., Arzu, J., Adhikary, D.K., Rabbani, M.G.H., Amin, M.R., Haque, M.M., Mondol, M.R.M., Khaled, M.F.I., Kabir, M.F.I., Hossain, M.A., Amin, M. Al, Mohammad Samsuzzaman, S., Alam, M.M., Abedin, M.J., Khondoker, M.N., Hasan, A.I., Hoque, H., 2018. A Comparative Study of Muscle Symptoms of Atorvastatin with Rosuvastatin in Patients of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *University Heart Journal* 14. <https://doi.org/10.3329/uhj.v14i1.38481>
- Rebalka, I.A., Cao, A.W., May, L.L., Tarnopolsky, M.A., Hawke, T.J., 2019. Statin administration activates system xC⁻ in skeletal muscle: A potential mechanism explaining statin-induced muscle pain. *Am J Physiol Cell Physiol* 317, C894–C899. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00308.2019>
- Rosenson, R.S., Miller, K., Bayliss, M., Sanchez, R.J., Baccara-Dinet, M.T., Chibedi-De-Roche, D., Taylor, B., Khan, I., Manvelian, G., White, M., Jacobson, T.A., 2017. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 31, 179–186. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>
- Ruaño, G., Windemuth, A., Wu, A.H.B., Kane, J.P., Malloy, M.J., Pullinger, C.R., Kocherla, M., Bogaard, K., Gordon, B.R., Holford, T.R., Gupta, A., Seip, R.L., Thompson, P.D., 2011. Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations. *Atherosclerosis* 218. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.007>
- Sarzani, Riccardo, Giulietti, F., Allevi, M., Sarnari, S., Alessandroni, R., Di Pentima, C., Spannella, F., 2023. Statin-Associated Muscle Symptoms: Clinical Index in a hypertensive

- population candidated to lipid-lowering therapy but not taking statins. *European Atherosclerosis Journal* 2. <https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.30>
- Schellack, N., Schellack, G., Bronkhorst, E., Van Der Sandt, N., Schoeman, J., De Klerk, H., 2018. The management of familial hypercholesterolaemia with statin-associated muscle symptoms. *SA Pharmaceutical Journal*.
- Sørensen, A.L., Hasselbalch, H.C., Nielsen, C.H., Poulsen, H.E., Ellervik, C., 2019. Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population. *Redox Biol* 21. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101088>
- Stock, J.K., 2018. Update on SAMS: Statin-associated muscle symptoms. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.032>
- Stroes, E.S., Thompson, P.D., Corsini, A., Vladutiu, G.D., Raal, F.J., Ray, K.K., Roden, M., Stein, E., Tokgözoğlu, L., Nordestgaard, B.G., Bruckert, E., de Backer, G., Krauss, R.M., Laufs, U., Santos, R.D., Hegele, R.A., Hovingh, G.K., Leiter, L.A., Mach, F., März, W., Newman, C.B., Wiklund, O., Jacobson, T.A., Catapano, A.L., Chapman, M.J., Ginsberg, H.N., 2015b. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 36, 1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Taylor, B.A., Sanchez, R.J., Jacobson, T.A., Chibedi-De-Roche, D., Manvelian, G., Baccara-Dinet, M.T., Khan, I., Rosenson, R.S., 2017. Application of the Statin-Associated Muscle Symptoms-Clinical Index to a Randomized Trial on Statin Myopathy. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.767>
- Taylor, B.A., Thompson, P.D., 2018. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics* 15, 1006–1017. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0670-z>
- Taylor, B.A., Thompson, P.D., 2015. Muscle-related side-effects of statins: From mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Pediatr*. <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000174>
- Thompson, P.D., Panza, G., Zaleski, A., Taylor, B., 2016. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
- Turner, R.M., Pirmohamed, M., 2020. Statin-related myotoxicity: A comprehensive review of

- pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components. *J Clin Med* 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9010022>
- Vinci, P., Panizon, E., Tosoni, L.M., Cerrato, C., Pellicori, F., Mearelli, F., Biasinutto, C., Fiotti, N., Di Girolamo, F.G., Biolo, G., 2021. Statin-associated myopathy: Emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci* 22. <https://doi.org/10.3390/ijms22211687>
- Warden, B.A., Guyton, J.R., Kovacs, A.C., Durham, J.A., Jones, L.K., Dixon, D.L., Jacobson, T.A., Duell, P.B., 2023. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 17. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.09.001>
- Wei, H., Xin, X., Zhang, J., Xie, Q., Naveed, M., Kaiyan, C., Xiao, P., 2022. Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci* 191. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02651-x>
- Yunita, E.P., Puspitasari, I.H., Tjahjono, C.T., 2021. Symptoms of statin-induced adverse drug reactions on muscle on older patients. *Tropical Journal of Natural Product Research* 5. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v5i7.12>