

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

### Statin Associated Muscle Symptoms (SAMS) and the Development: Review

Warrantia Citta Citti Putri<sup>1,\*</sup>, Murtiyana Sari<sup>1</sup>, Fitri Ayu Wahyuni<sup>1</sup>, Nining Suryani<sup>1</sup>, Annisa Al-Qibtiyah Lestalu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Humaniora dan Kesehatan, Universitas Mulia, Balikpapan, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Kanudjoso Djatiwibowo, Balikpapan, Indonesia

\*Email Korespondensi: [warrantiacittacittiputri@universitasmulia.ac.id](mailto:warrantiacittacittiputri@universitasmulia.ac.id)

#### Abstrak

Pengobatan dislipidemia merupakan pengobatan jangka panjang dengan target menurunkan dan menstabilkan kadar lipid dalam darah sehingga penting untuk memberikan informasi terkait tujuan terapi, efek samping obat, interaksi obat, kepatuhan dalam pengobatan dan pola gaya hidup. Obat golongan statin merupakan pilihan utama dalam menurunkan kadar lipid dalam darah dikarenakan efektivitasnya dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas. Penggunaan obat golongan ini cukup aman dan efek samping yang muncul relatif dapat ditoleransi. Namun, efek samping yang paling sering muncul, yang cukup serius dan patut diperhatikan adalah nyeri pada otot. Efek samping ini jika berlangsung lama dan terjadi peningkatan keparahan maka akan muncul diagnosis gangguan otot disebabkan penggunaan statin (SAMS) dan perlu dilakukannya penanganan tersendiri. Mayoritas pasien dewasa yang menghentikan statin, SAMS sebagai alasan utama sehingga memberikan dampak kesehatan yang substansial. Pasien yang menghentikan pengobatan menunjukkan peningkatan paling besar pada LDL dan kecil kemungkinannya untuk mencapai LDL target. Selain itu, intoleransi statin dikaitkan dengan tingkat infark miokard berulang, kejadian PJK hingga kematian yang lebih tinggi. Oleh karena itu, harus dilakukan berbagai strategi untuk mengelola dan mengobati SAMS dimana 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.

**Kata Kunci:** statin, dislipidemia, kolesterol, SAMS, miopati

#### Abstract

It is crucial to provide information on therapeutic goals, pharmacological side effects, drug interactions, medication adherence, and lifestyle choices because treating dyslipidemia requires a

long-term approach in order to lower and stabilize blood cholesterol levels. Due to their effectiveness in lowering mortality and morbidity, statin-class medications are typically used to lower blood lipid levels. The usage of this class of medications is quite safe, and any side effects are generally tolerable. However, the most common side effect, which is quite serious and worth noting, is muscle pain. If these side effects last a long time and increase in severity, Statin Associated Muscle Symptoms (SAMS) will appear and needs to be treated separately. In the majority of adult patients discontinuing statins, SAMS was the primary reason for having a substantial health impact. Patients who stop treatment show the greatest increase in LDL and are the least likely to achieve the target LDL. Statin intolerance is associated with a higher rate of recurrent myocardial infarction, CHD events, and death. As a result, a variety of approaches must be taken to manage and treat SAMS, with the best treatment combining non-statin-based lipid-lowering therapy with maximally tolerable doses of statins to achieve target LDL.

**Keywords:** statin, dyslipidemia, cholesterol, SAMS, myopathy

---

**Diterima:** 06 Januari 2023

**Disetujui:** 31 Oktober 2024

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.1676>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

### Cara Sitasi:

Putri, W. C. C., Sari, M., Wahyuni, F. A., Suryani, N., 2024. Penanganan pada Pasien yang Mengalami Gangguan Otot Akibat Pemberian Obat Golongan Statin (SAMS): Review. *J. Sains Kes.*, 6(5). 783-796. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.1676>

## 1 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 [1], [2], [3], [4]. 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 [5], [6].

Penggunaan statin dosis rendah hingga sedang mengurangi kemungkinan kejadian CVD (infark miokard atau stroke iskemik) dan kematian setidaknya dalam jumlah sedang pada orang dewasa berusia 40 hingga 75 tahun yang memiliki 1 atau lebih faktor risiko CVD. (dislipidemia, diabetes, hipertensi, atau merokok) dan risiko kejadian CVD 10 tahun terhitung sebesar 10% atau lebih namun penggunaan statin pada orang dewasa berusia 76 tahun ke atas yang belum menggunakan

statin bermanfaat dalam mengurangi kejadian CVD dan kematian [7], [8], [9].

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 [1], [2], [3], [9], [10].

LDL (*Low Density 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 [11].

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) [8], [9], [12], [13].

Selain menurunkan kolesterol, statin telah dikaitkan dengan berbagai efek pleiotropik yang menguntungkan termasuk efek anti-inflamasi, antioksidan dan imunomodulator, penghambatan aktivasi trombosit, regulasi piroptosis, dan peningkatan stabilitas plak. Misalnya, statin memediasi penurunan tergantung dosis pada protein C-reaktif, dapat berdampak pada fungsi ginjal, dan melemahkan disfungsi kardiovaskular postpartum pada tikus preeklamsia. Mekanisme yang mendasari efek ini tidak sepenuhnya dipahami. Namun, penurunan produk lain dari jalur mevalonat setelah penghambatan HMGR yang dimediasi statin, termasuk intermediet isoprenoid, dolichols, heme A dan koenzim Q10 (CoQ10) dianggap berperan [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31].

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 [32]. 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 [33]. Kejadian intoleransi terhadap obat golongan statin juga dikaitkan dengan risiko kejadian PJK berulang yang lebih tinggi [34].

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.

## 2 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 [11], [35], [36], [37], [38], [39], [40].

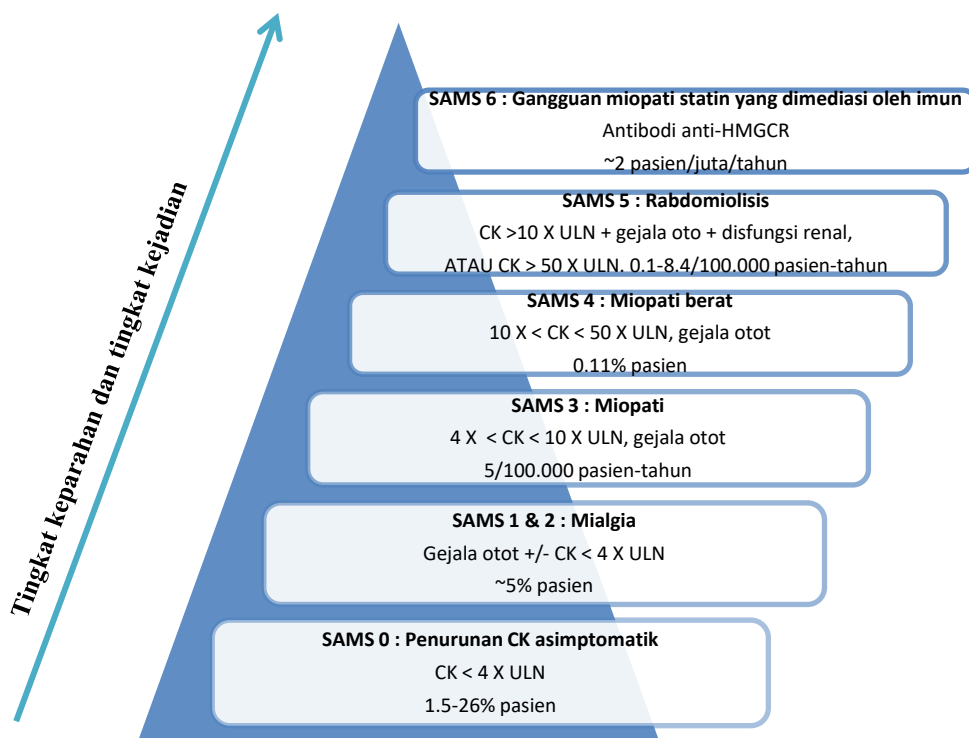
SAMS yang paling umum adalah myalgia, lemah pada otot, nyeri punggung bawah, otot proksimal dan tendon, dan kram otot pada malam hari yang melibatkan kelompok otot besar. Gejala dan/atau kelainan biokimia sering

muncul lebih awal setelah memulai pengobatan, menghilang setelah penghentian, dan kambuh dalam beberapa hari hingga minggu setelah pemberian statin [13]. 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 [11], [35], [37], [38], [39], [40], [41].

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 [12], [33].

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 [11].



Gambar 1. Klasifikasi SAMS [14]

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 [14].

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 [12].

### 3 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 [8], [33].

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 > 10× batas atas normal tetapi < 40× batas atas

normal dan yang ketiga adalah rhabdomyolisis yang merupakan gejala otot parah dengan peningkatan kadar CK yang nyata (biasanya > 40× batas atas normal) disertai kerusakan pada ginjal [34].

Ada beberapa faktor yang mendukung diagnosis klinis SAMS yaitu meliputi :

- a. Nyeri atau kelemahan otot besar pada proksimal yang simetris dan dapat diperburuk oleh olahraga
- b. Gejala mulai 2 sampai 4 minggu setelah pemberian statin
- c. Hilangnya gejala dalam 2 minggu setelah penghentian statin
- d. Gejala kembali dalam waktu 2 minggu setelah pemberian statin kembali
- e. Gejala yang terjadi dengan 2 atau lebih statin yang berbeda dimana setidaknya salah satunya dengan dosis terendah [42].

Prosedur pengobatan SAMS tergantung pada gejala dan tingkat peningkatan serum CK. Pasien dengan peningkatan serum CK lebih dari 4× dari batas atas normal harus terlebih dahulu dilakukan penghentian statinnya [11], [35], [15].

### 4 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 [43].

Meskipun tidak ada ukuran standar emas untuk identifikasi SAMS, perkembangan definisi yang jelas muncul pada saat publikasi di tahun 2014 dari Gugus Tugas Keamanan The National Lipid Association (NLA). Pada publikasinya, SAMS didefinisikan pada spektrum kejadian SAMS untuk dimasukkan dalam kategori dengan berdasarkan tingkat keparahan yaitu mialgia, miopati (kelemahan otot), miositis (peradangan otot), mionekrosis (peningkatan enzim otot dan peningkatan kreatin kinase) dan rhabdomyolisis klinis [43].

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 [43].

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 [33], [44], [45], [46].

**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 [43]

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 [5], [33], [44], [45], [46].

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 [33], [44], [45], [46].

## 5 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 [35], [47].

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 capsase-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 [15], [16], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [35].

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 [35], [48], [49].

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 [35], [48], [49].

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 [47], [48], [49], [50], [51], [52].

Glutathione merupakan antioksidan endogen paling banyak di otot rangka dan bertanggung jawab dalam mengambil spesies radikal dan regenerasi antioksidan. Dengan demikian, glutathione memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis redoks intraseluler. Sintesis glutathione bergantung pada banyaknya dalam membatasi laju substrat sistein dan membatasi laju enzim glutamilsistein. Kapasitas glutathione endogen sangat responsif terhadap gangguan pada kondisi sel redoks alami. Modulator penting dari respon antioksidan ini adalah transkripsi faktor *Nuclear factor-erythroid-2 related factor*

2 (Nrf2), yang, pada keadaan istirahat, secara terus menerus ditargetkan untuk degradasi proteosomal oleh *Kelch-like ECH-associated protein-1* (Keap1). Stres oksidatif menghasilkan modifikasi bagian tiol yang banyak terdapat pada Keap1 dan gangguan berikutnya pada ubiquitinasi Nrf2. Tanpa ubiquitinasi ini, Nrf2 mampu mengakumulasi dan berinteraksi dengan elemen respons antioksidan yang ditemukan di *5'-promoter region*, sehingga meningkatkan transkripsi faktor yang melibatkan sintesis glutathione [47], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62].

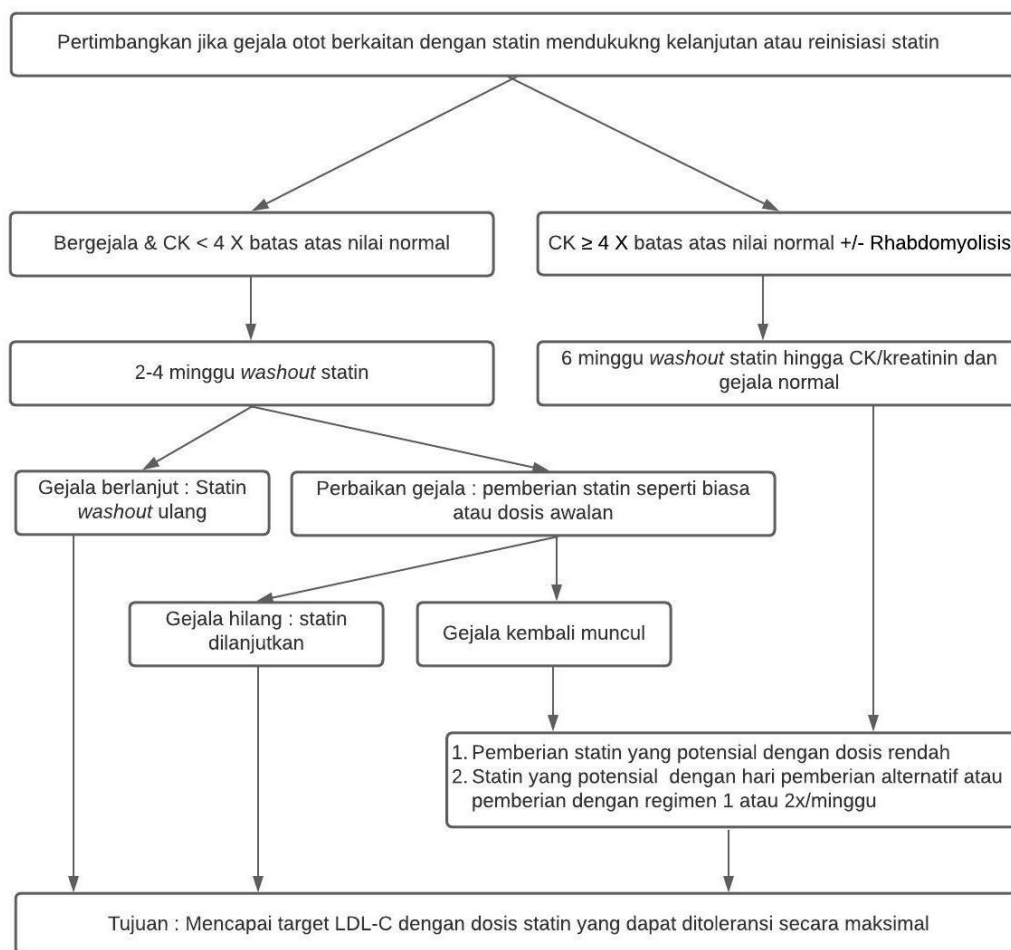
Ekspresi sistem xC<sup>-</sup> subunit telah terbukti dapat diinduksi oleh stres oksidatif dalam saluran sel saraf. Selain itu, peningkatan regulasi sistem xC<sup>-</sup> juga telah terbukti memberikan fenotipe pelindung terhadap tekanan oksidatif pada saluran sel saraf dan sel kanker. Mempertimbangkan 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 [47], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62].

Tocopherol, bentuk utama vitamin E pada manusia, memainkan peran penting dalam

detoksifikasi radikal bebas *in vivo*, dan suplementasinya mengurangi penanda stres oksidatif. Pengurangan yang signifikan dari penghabisan glutamat pada pemberian - tokoferol lebih lanjut mendukung mekanisme yang kami usulkan dan berimplikasi pada peningkatan kadar ROS yang tidak dikelola sebagai peristiwa awal. Lebih lanjut, melalui penggunaan CB, kami melengkapi penyimpanan glutathione endogen dengan mempromosikan penyerapan sistein yang tidak bergantung pada sistem xC, menghasilkan pengurangan yang sama dari penghabisan glutamat yang diinduksi statin. Efek ini menyiratkan bahwa upregulasi xCT oleh statin mungkin tidak terjadi pada jaringan dengan kapasitas oksidatif yang meningkat secara alami atau ekspresi enzim antioksidan yang lebih tinggi. Ini bisa menjelaskan efek yang tampaknya kontras yang diberikan statin pada jaringan otot jantung versus otot rangka. Selanjutnya, pengobatan atorvastatin tidak menghasilkan peningkatan ekstrusi glutamat dari fibroblas dermal manusia dalam penelitian ini. Jadi, sementara sistem xC berlimpah dalam fibroblas, aktivasi ROS yang diinduksi statin dalam fibroblas dermal harus lebih sedikit (atau kapasitas antioksidan lebih besar). Terlepas dari itu, pengamatan ini konsisten dengan pengamatan klinis bahwa pengguna statin tidak melaporkan nyeri kulit sebagai efek samping dari resep statin [47], [63], [64], [65], [66], [67], [68].

## 6 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 [39], [40], [41], [69], [70], [71], [72], [73], [74].



Gambar 3. Algoritma Terapi SAMS [77]

Adapun pengelolaan SAMS berdasarkan Panel Konsensus EAS adalah sebagai berikut:

- 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
- Pastikan tidak ada kontraindikasi untuk penggunaan statin
- Beri konseling kepada pasien mengenai risiko 'efek samping' dan kemungkinan besar bahwa hal ini dapat ditangani dengan sukses
- Tekankan diet dan tindakan gaya hidup lainnya
- Gunakan strategi berbasis statin secara istimewa terlepas dari adanya gejala terkait otot yang dikaitkan dengan statin

- Jika tantangan ulang tidak berhasil; gunakan dosis rendah atau intermiten lebih disukai statin yang berbeda (kuat atau manjur).
- Gunakan terapi non-statin sebagai tambahan yang diperlukan untuk mencapai tujuan kolesterol lipoprotein densitas rendah
- Jangan merekomendasikan suplemen untuk meringankan gejala otot karena tidak ada bukti yang baik untuk mendukung penggunaannya [75].

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 [33], [37], [38], [44], [45], [46], [70], [76], [77].

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 [76], [78], [79], [80], [81].

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 [41], [70], [71], [77], [79], [80].

## 7 Kesimpulan

Obat penurun lipid golongan statin atau penghambat HMG-CoA reduktase dianggap sebagai obat penting untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan bermanfaat untuk mencegah penyakit kardiovaskuler. Masalah utama dalam penggunaan statin adalah miopati atau gangguan otot yang telah dilaporkan pada banyak kasus, sekitar 10%-15% dari semua pasien. Meski tidak dianggap sebagai efek samping yang parah, gejala ini dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien dalam minum obat. Oleh karena itu, tenaga kesehatan harus mengambil peran untuk mengevaluasi, mendiagnosis gejala terkait dengan penggunaan statin serta bagaimana pengelolaannya. Selain itu, manfaat dan risiko penggunaan statin harus dipertimbangkan bersama dengan rencana pengobatan yang tepat untuk setiap pasien. Sehingga, memilih statin dengan bijak dapat meminimalkan efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

## 8 Pernyataan

### 8.1 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

### 8.2 Konflik Kepentingan

Semua penulis tidak ada potensi konflik kepentingan yang relevan dengan artikel ini yang dilaporkan.

## 9 Daftar Pustaka

- [1] PERKENI, "Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019," *PB. Perkeni*, p. 9, 2019.
- [2] T. Liu, D. Zhao, and Y. Qi, "Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 11, no. 21. 2022. doi: 10.3390/jcm11216377.

- [3] A. J. Berberich and R. A. Hegele, "A Modern Approach to Dyslipidemia," *Endocr Rev*, vol. 43, no. 4, 2022, doi: 10.1210/edrv/bnab037.
- [4] M. Arvanitis and C. J. Lowenstein, "Dyslipidemia," *Ann Intern Med*, vol. 176, no. 6, 2023, doi: 10.7326/AITC202306200.
- [5] Y. Febrianti, D. Medisa, H. Tetuko, S. Nurul, and F. Hasanah, "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," vol. 17, no. 2, pp. 2-10, 2021.
- [6] M. C. Bertoluci, "Choosing statins: a review to guide clinical practice," *Arch Endocrinol Metab.*, vol. 64, no. 6, pp. 639-653, 2020, doi: 10.20945/2359-3997000000306.
- [7] U. S. P. S. T. Force, "U . S . Preventive Services Task Force Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults : Recommendation Statement," *Am Fam Physician*, vol. 95, no. 2, pp. 108A-108G, 2017.
- [8] S. M. Grundy *et al.*, "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*, vol. 73, no. 24, pp. e285-e350, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [9] M. K. Cheeley *et al.*, "NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient," *J Clin Lipidol*, vol. 16, no. 4, 2022, doi: 10.1016/j.jacl.2022.05.068.
- [10] R. Alonso, A. Cuevas, and A. Cafferata, "Diagnosis and management of statin intolerance," *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, vol. 26, no. 3, 2019. doi: 10.5551/jat.RV17030.
- [11] U. Laufs, H. Scharnagl, M. Halle, E. Windler, M. Endres, and W. März, "Treatment options for statin-associated muscle symptoms," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 112, no. 44, pp. 748-755, 2015, doi: 10.3238/arztebl.2015.0748.
- [12] J. V. Pergolizzi *et al.*, "Statins and muscle pain," *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 13, no. 3, pp. 299-310, 2020, doi: 10.1080/17512433.2020.1734451.
- [13] P. Vinci *et al.*, "Statin-associated myopathy: Emphasis on mechanisms and targeted therapy," *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 21, 2021, doi: 10.3390/ijms222111687.
- [14] R. M. Turner and M. Pirmohamed, "Statin-related myotoxicity: A comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components," *J Clin Med*, vol. 9, no. 1, 2020, doi: 10.3390/jcm9010022.
- [15] A. I. Dyadyk, T. E. Kugler, Y. v. Suliman, S. R. Zborovskyy, and I. I. Zdykhovskaya, "STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT," *The Russian Archives of Internal Medicine*, vol. 8, no. 4, 2018, doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276.
- [16] G. Derosa, A. D'Angelo, and P. Maffioli, "Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: A double-blind, randomized, placebo-controlled study," *Drug Des Devel Ther*, vol. 13, 2019, doi: 10.2147/DDDT.S223153.
- [17] J. J. DiNicolantonio, "CoQ10 and L-carnitine for statin myalgia?," *Expert review of cardiovascular therapy*, vol. 10, no. 10, 2012. doi: 10.1586/erc.12.92.
- [18] H. K. Choi, E. K. Won, and S. Y. Choung, "Effect of coenzyme Q10 supplementation in statin-treated obese rats," *Biomol Ther (Seoul)*, vol. 24, no. 2, 2016, doi: 10.4062/biomolther.2015.089.
- [19] G. P. Littarru and P. Langsjoen, "Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications," *Mitochondrion*, vol. 7, no. SUPPL., 2007, doi: 10.1016/j.mito.2007.03.002.
- [20] F. M. Gutierrez-Mariscal, S. de la Cruz-Ares, J. D. Torres-Peña, J. F. Alcalá-Díaz, E. M. Yubero-Serrano, and J. López-Miranda, "Coenzyme q10 and cardiovascular diseases," *Antioxidants*, vol. 10, no. 6, 2021. doi: 10.3390/antiox10060906.
- [21] C. Kennedy, Y. Köller, and E. Surkova, "Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis," *Atherosclerosis*, vol. 299, 2020, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006.
- [22] B. A. Taylor, L. Lorson, C. M. White, and P. D. Thompson, "A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy," *Atherosclerosis*, vol. 238, no. 2, 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016.
- [23] N. Littlefield, R. L. Beckstrand, and K. E. Luthy, "Statins' effect on plasma levels of Coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation," *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, vol. 26, no. 2, 2014. doi: 10.1002/2327-6924.12046.
- [24] H. Wei *et al.*, "Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Ir J Med Sci*, vol. 191, no. 2, 2022, doi: 10.1007/s11845-021-02651-x.
- [25] M. Hansen *et al.*, "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*, vol. 126. 2020. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154941.
- [26] T. L. Dohmann *et al.*, “Coenzyme Q10 Supplementation in Statin Treated Patients: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial,” *Antioxidants*, vol. 11, no. 9, 2022, doi: 10.3390/antiox11091698.
- [27] A. E. Raizner and M. A. Quiñones, “Coenzyme Q10 for Patients With Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 77, no. 5. 2021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.009.
- [28] H. Qu *et al.*, “The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: An updated meta-analysis of randomized controlled trials,” *Eur J Med Res*, vol. 23, no. 1, 2018, doi: 10.1186/s40001-018-0353-6.
- [29] L. Marcoff and P. D. Thompson, “The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. A Systematic Review,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 23. 2007. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.049.
- [30] H. Qu, M. Guo, H. Chai, W. T. Wang, Z. Y. Ga, and D. Z. Shi, “Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials,” *J Am Heart Assoc*, vol. 7, no. 19, 2018, doi: 10.1161/JAHA.118.009835.
- [31] B. G. Collin, D. Raju, and S. Katsikas, “Statins, Enzyme CoQ10 Supplement Use, and Cognitive Functioning,” *J Geriatr Psychiatry Neurol*, vol. 35, no. 5, 2022, doi: 10.1177/08919887211044747.
- [32] NisaM. Nuraliyah and R. K. Sinuraya, “Efek Neuroprotektif dan Gangguan Kognitif Statin,” *Farmaka*, vol. 15, no. 2, p. 115, 2017.
- [33] A. L. Mammen, “Statin-Associated Myalgias and Muscle Injury—Recognizing and Managing Both While Still Lowering the Low-Density Lipoprotein,” *Medical Clinics of North America*, vol. 105, no. 2, pp. 263–272, 2021, doi: 10.1016/j.mcna.2020.10.004.
- [34] L. S. Rallidis, “A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms,” *Hellenic Journal of Cardiology*, vol. 61, no. 2, pp. 137–140, 2020, doi: 10.1016/j.hjc.2019.09.001.
- [35] S. Palapinyo, “Statin-Associated Muscle Symptoms: SAM,” *Bangk Med J*, vol. 14, no. 01, pp. 69–75, 2018, doi: 10.31524/bkmedj.2018.02.013.
- [36] D. Moßhammer, E. Schaeffeler, M. Schwab, and K. Mörike, “Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 3. Blackwell Publishing Ltd, pp. 454–466, 2014. doi: 10.1111/bcp.12360.
- [37] J. K. Stock, “Update on SAMS: Statin-associated muscle symptoms,” *Atherosclerosis*, vol. 269. 2018. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.032.
- [38] E. P. Yunita, I. H. Puspitasari, and C. T. Tjahjono, “Symptoms of statin-induced adverse drug reactions on muscle on older patients,” *Tropical Journal of Natural Product Research*, vol. 5, no. 7, 2021, doi: 10.26538/tjnpr/v5i7.12.
- [39] P. D. Thompson, G. Panza, A. Zaleski, and B. Taylor, “Statin-associated side effects,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 67, no. 20. 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.
- [40] W. Dicken *et al.*, “Statin associated muscle symptoms: An update and review,” *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 75. 2022. doi: 10.1016/j.pcad.2022.11.010.
- [41] N. Schellack, G. Schellack, E. Bronkhorst, N. Van Der Sandt, J. Schoeman, and H. De Klerk, “The management of familial hypercholesterolaemia with statin-associated muscle symptoms,” *SA Pharmaceutical Journal*, vol. 85, no. 3. 2018.
- [42] L. S. Cho, “Statin intolerance and new lipid-lowering treatments,” *Cleve Clin J Med*, vol. 88, no. 7, pp. 381–387, 2021, doi: 10.3949/CCJM.88A.20165.
- [43] R. S. Rosenson *et al.*, “The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability,” *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 31, no. 2, pp. 179–186, 2017, doi: 10.1007/s10557-017-6723-4.
- [44] B. A. Taylor *et al.*, “Application of the Statin-Associated Muscle Symptoms-Clinical Index to a Randomized Trial on Statin Myopathy,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 70, no. 13. 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.767.
- [45] R. Sarzani *et al.*, “Statin-Associated Muscle Symptoms: Clinical Index in a hypertensive population candidated to lipid-lowering therapy but not taking statins,” *European Atherosclerosis Journal*, vol. 2, no. 1, 2023, doi: 10.56095/eaj.v2i1.30.
- [46] R. Sarzani *et al.*, “Positivity of statin-associated muscle symptoms – Clinical index in a hypertensive population candidated to lipid-lowering therapy but not taking statins,” *Atherosclerosis*, vol. 379, 2023, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.581.
- [47] I. A. Rebalka, A. W. Cao, L. L. May, M. A. Tarnopolsky, and T. J. Hawke, “Statin administration activates system xC<sup>-</sup> in skeletal muscle: A potential mechanism explaining statin-induced muscle pain,” *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 317, no. 5, pp. C894–C899, 2019, doi: 10.1152/ajpcell.00308.2019.
- [48] M. B. Elam *et al.*, “Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of

- skeletal muscle gene expression following statin re-challenge," *PLoS One*, vol. 12, no. 8, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0181308.
- [49] G. Ruaño *et al.*, "Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations," *Atherosclerosis*, vol. 218, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.007.
- [50] T. L. Dohmann *et al.*, "Statin Treatment Decreases Mitochondrial Respiration but Muscle Coenzyme Q10 Levels Are Unaltered: The LIFESTAT Study," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 104, no. 7, 2019, doi: 10.1210/je.2018-01185.
- [51] A. Gluba-Brzozka, B. Franczyk, P. P. Toth, J. Rysz, and M. Banach, "Molecular mechanisms of statin intolerance," *Archives of Medical Science*, vol. 12, no. 3, 2016, doi: 10.5114/aoms.2016.59938.
- [52] B. A. Taylor and P. D. Thompson, "Muscle-related side-effects of statins: From mechanisms to evidence-based solutions," *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 26, no. 3, 2015. doi: 10.1097/MOL.0000000000000174.
- [53] Y. Ahmadi, A. Ghorbanihaghjo, M. Naghi-Zadeh, and N. L. Yagin, "Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy," *Inflammopharmacology*, vol. 26, no. 3, 2018. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x.
- [54] A. Parihar, M. S. Parihar, W. J. Zenebe, and P. Ghafourifar, "Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria," *Hum Exp Toxicol*, vol. 31, no. 4, 2012, doi: 10.1177/0960327111429141.
- [55] H. Mollazadeh *et al.*, "Effects of statins on mitochondrial pathways," *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 12, no. 2, 2021. doi: 10.1002/jcsm.12654.
- [56] "Statins and Oxidative Stress in Cardiovascular Pathology," *Bulletin of Science and Practice*, vol. 8, no. 6, 2022, doi: 10.33619/2414-2948/79/39.
- [57] K. V. Nikulina, O. V. Vorobieva, and V. V. Fateeva, "Effect of statins on oxidative stress and cognitive function in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study," *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*, vol. 14, no. 4, 2022, doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-25-32.
- [58] J. R. Murrow *et al.*, "The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: Atorvastatin versus pravastatin," *J Clin Lipidol*, vol. 6, no. 1, 2012, doi: 10.1016/j.jacl.2011.08.006.
- [59] S. Costa, M. Reina Couto, A. Albino Teixeira, and T. Sousa, "Statins and oxidative stress in chronic heart failure," *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 35, no. 1, 2016. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.
- [60] G. H. McGregor *et al.*, "Targeting the metabolic response to statin-mediated oxidative stress produces a synergistic antitumor response," *Cancer Res*, vol. 80, no. 2, 2020, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0644.
- [61] A. L. Sørensen, H. C. Hasselbalch, C. H. Nielsen, H. E. Poulsen, and C. Ellervik, "Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population," *Redox Biol*, vol. 21, 2019, doi: 10.1016/j.redox.2018.101088.
- [62] A. Liu *et al.*, "Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions," *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 195, 2019. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004.
- [63] R. S. Rosenson, "Statins in atherosclerosis: Lipid-lowering agents with antioxidant capabilities," *Atherosclerosis*, vol. 173, no. 1, 2004. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00239-9.
- [64] C. M. Carlsson, K. Papcke-Benson, M. Carnes, P. E. McBride, and J. H. Stein, "Health-related quality of life and long-term therapy with pravastatin and tocopherol (vitamin E) in older adults," *Drugs Aging*, vol. 19, no. 10, 2002, doi: 10.2165/00002512-200219100-00008.
- [65] M. R. M. Guimarães, L. B. Murad, A. Paganelli, C. A. B. de Oliveira, and L. M. A. Vianna, "Effects of alpha-tocopherol associated with lovastatin on brain tissue and memory function in SHRSPs," *Physiol Behav*, vol. 149, 2015, doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.025.
- [66] T. Vasankari *et al.*, "Effect of 12-month statin therapy on antioxidant potential of LDL and serum antioxidant vitamin concentrations," *Ann Med*, vol. 36, no. 8, 2004, doi: 10.1080/07853890410018844.
- [67] R. Jafarova and S. Abasova, "Effectiveness of the  $\alpha$ -tocopherol, ursodeoxycholic acid, and AZHEPOFIT phyto-complex against the statin model of drug-induced hepatitis," *Adv Life Sci*, vol. 10, no. 1, 2023.
- [68] R. Motkowski, M. Maciejczyk, M. Hryniewicka, J. Karpińska, and B. Mikołuc, "Effect of Statin Therapy on the Plasma Concentrations of Retinol, Alpha-Tocopherol and Coenzyme Q10 in Children with Familial Hypercholesterolemia," *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 36, no. 1, 2022, doi: 10.1007/s10557-020-07091-w.
- [69] B. A. Taylor and P. D. Thompson, "Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management," *Neurotherapeutics*, vol. 15, no. 4, pp. 1006-1017, 2018, doi: 10.1007/s13311-018-0670-z.
- [70] I. Iatan, G. B. J. Mancini, E. Yeoh, and R. A. Hegele, "Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management," *Expert Review of Cardiovascular*

- Therapy*, vol. 21, no. 6. 2023. doi: 10.1080/14779072.2023.2215982.
- [71] A. N. Martirosian and A. C. Goldberg, "Management of patients with statin intolerance," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 37, no. 3. 2023. doi: 10.1016/j.beem.2022.101714.
- [72] P. E. Penson *et al.*, "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)," *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, vol. 13, no. 3. 2022. doi: 10.1002/jcsm.12960.
- [73] U. Laufs *et al.*, "Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS)," *Atheroscler Suppl*, vol. 26, 2017, doi: 10.1016/S1567-5688(17)30024-7.
- [74] B. A. Warden *et al.*, "Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association," *J Clin Lipidol*, vol. 17, no. 1, 2023, doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.001.
- [75] E. S. Stroes *et al.*, "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management," *Eur Heart J*, vol. 36, no. 17, pp. 1012-1022, 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- [76] R. Sarzani *et al.*, "Patient-reported muscle symptoms and their characterization in a hypertensive population eligible for statin therapy: An exploratory study," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 34, no. 1, 2024, doi: 10.1016/j.numecd.2023.08.011.
- [77] E. S. Stroes *et al.*, "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management," *Eur Heart J*, vol. 36, no. 17, pp. 1012-1022, 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- [78] A. I. Dyadyk, T. E. Kugler, Y. v Suliman, S. R. Zborovskyy, and I. I. Zdykhovskaya, "STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT," *The Russian Archives of Internal Medicine*, vol. 4, pp. 266-276, 2018, doi: 10.20514/2226.
- [79] M. R. H. Rashed *et al.*, "A Comparative Study of Muscle Symptoms of Atorvastatin with Rosuvastatin in Patients of Atherosclerotic Cardiovascular Disease," *University Heart Journal*, vol. 14, no. 1, 2018, doi: 10.3329/uhj.v14i1.38481.
- [80] F. Khan and W. Ibrahim, "Rosuvastatin Induced Rhabdomyolysis in a Low Risk Patient: A Case Report and Review of the Literature," *Curr Clin Pharmacol*, vol. 4, no. 1, 2009, doi: 10.2174/157488409787236056.
- [81] J. Oh, M. R. Ban, B. A. Miskie, R. L. Pollex, and R. A. Hegele, "Genetic determinants of statin intolerance," *Lipids Health Dis*, vol. 6, 2007, doi: 10.1186/1476-511X-6-7.