

NEŽELENI UČINKI BIOLOŠKEGA ZDRAVILA EVOLOKUMAB ZA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE

EVOLOCUMAB ADVERSE REACTIONS IN TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

AVTORICA / AUTHOR:

Nataša Nikolić, mag. farm.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Lekarna Ivančna Gorica,
Cesta 2. Grupe Odredov 16a, 1295 Ivančna Gorica*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: natasa.nikolic@lekarna-lj.si



1 UVOD

Biološka zdravila vsebujejo učinkovine biološkega izvora in predstavljajo sodoben način zdravljenja nekaterih bolezni.

POVZETEK

Uporaba bioloških zdravil pri zdravljenju dislipidemij, pomembnega dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni in posledične umrljivosti, se v zadnjih letih vztrajno povečuje. Predstavljamo klinični primer bolnice z družinsko hiperholesterolemijo, z izrazito povišanim aterogenim holesterolom LDL, ki se redno zdravi z monoklonskim protitelesom evolokumab. Zdravilo je bolnici sicer učinkovito znižalo serumske lipide, a so se že po prvem odmerku pojavili domnevni neželeni učinki, ki močno vplivajo na kvaliteto življenja bolnice. Lekarniški farmacevti imamo pomembno vlogo pri odkrivanju neželenih učinkov in svetovanju z namenom blaženja ali odprave le-teh.

KLJUČNE BESEDE:

evolokumab, hiperholesterolemija, klinični primer, neželeni učinki, ukrepanje lekarniškega farmacevta

ABSTRACT

In recent years, biological drugs have been increasingly prescribed for the treatment of dyslipidemia, which is one of the main causes of cardiovascular mortality worldwide. We present the case of a patient with familial hypercholesterolemia with markedly elevated atherogenic LDL cholesterol who received regular therapy with the monoclonal antibody evolocumab. The drug had significant efficacy in lowering serum lipids but was associated with adverse drug reactions that occurred within 14 days of the first dose and resulted in impaired quality of life. Community pharmacists play an important role in recognising adverse drug reactions and providing counselling to eliminate or mitigate them.

KEY WORDS:

adverse reactions, clinical case, evolocumab, hypercholesterolemia, intervention of community pharmacists

Še pred nekaj leti je veljalo prepričanje, da imajo biološka zdravila zaradi specifičnosti delovanja na tarčo manj neželenih učinkov. Z večletno uporabo bioloških zdravil se je izkazalo, da vsi njihovi neželeni učinki niso znani, še zlasti tisti, ki se razvijejo po daljšem času terapije, zato je med zdravljenjem potreben skrben nadzor (1).

V zadnjih letih lekarniški farmacevti opažamo porast predpisovanja bioloških zdravil pri dislipidemiji, enemu od vo-



dilnih dejavnikov za nastanek številnih srčno-žilnih bolezni, ki so vzrok visoke stopnje umrljivosti po svetu. Vzroki povišanih serumskih lipidov so nezdrav življenjski slog ali genetske okvare, zaradi katerih prihaja do motenj v presnovi lipidov in posledičnega kopičenja na žilnih stenah. Družinska hiperholesterolemija je genetska motnja, ki v povprečju prizadene eno osebo na 200–300 prebivalcev. Pri nezdravljeni družinski hiperholesterolemiji je ogroženost za pojav ateroskleroze 13,2-krat višja kakor pri zdravih osebah (2).

Monoklonsko protitelo evolokumab s selektivno vezavo zavira delovanje pro-protein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9), tako da prepreči njeno vezavo na receptorje za lipoproteine nizke gostote (LDL) na površini jetrnih celic. Posledično se ohrani večje število prostih receptorjev, ki povečajo sposobnost jeter, da odstranijo holesterol LDL iz krvi. Zaviralci PCSK9 na ta način učinkovito zmanjšujejo serumske vrednosti holesterola LDL ($\geq 50\%$) in celokupnega holesterola in so tako postali obetavna terapevtska strategija pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravih prve linije zdravljenja (statini, ezetimibi) ali le-ta niso bila učinkovita (3). Pri zdravljenju z evolokumabom se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja (4). Pri spremljanju poteka zdravljenja z biološkimi zdravili in svetovanju z namenom blaženja neželenih učinkov imamo pomembno vlogo lekarniški farmacevti.

2 PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Gospa, stara 57 let, normalne postavbe (indeks telesne mase 23,8 kg/m²) je marca 2025 prišla v lekarno po predpisana zdravila. Po zdravila za kronično terapijo prihaja redno in pozna namen uporabe. Od leta 2012 ima ugotovljen povišan krvni tlak, ki je ob ustreznem zdravljenju urejen in se giblje okrog 130/85 mmHg. Gospa je zdrava, doslej resneje internistično ni bila bolna, imela je le večkrat gastritis. Od leta 2020 ima ugotovljeno tudi hiperholesterolemijo tako kot njena mati, ki je pri 75 letih utrpela srčni infarkt. Na ultrazvočnem pregledu vratnih arterij so bolnici ugotovili zmerne heterogene aterosklerotične spremembe. V preteklosti je ločeno jemala atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin in ezetimibi, a je pri vseh prišlo do hujših bolečin v mišicah, zato so zdravljenja opustili. Bolnica je bila zadnji dve leti brez kakršnihkoli zdravil za zniževanje serumskih lipidov. Je telesno aktivna, prehranjuje se večinoma z eko-

ALI STE VEDELI?

- Evolokumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA, ki zavira delovanje proteina PCSK9. Protein PCSK9 se veže na receptorje LDL na površini jetrnih celic, kar sproži njihovo razgradnjo. Z zaviranjem PCSK9 se poveča število receptorjev LDL, zaradi česar se več holesterola LDL odstrani iz krvnega obtoka.
- Zdravilo z evolokumabom je v Sloveniji registrirano od leta 2015. Ima omejitve predpisovanja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Uvede ga lahko specialist internističnih strok ali nevrologije z dokumentirano odobritvijo konzilija.

loško pridelano hrano, nekadilka in ne uživa kofeina ter alkohola. Decembra 2024 so bile vrednosti serumskih lipidov, kreatin kinaze in glukoze sledeče: S-Holesterol 7,5 mmol/L, S-LDL 5,5 mmol/L, S-HDL 1,5 mmol/L, S-Trigliceridi 0,8 mmol/L, S-kreatin kinaza 2,68 μ kat/L in S-Glukoza 5,2 mmol/L.

Na podlagi vseh podatkov in izvidov je pri bolnici ugotovljena družinska hiperholesterolemija z izrazito povišanim aterogenim holesterolom LDL, ob sočasnih dejavnih tveganja pa je to pripeljalo že do ateroskleroze.

Ker statinov in ezetimiba ni prenašala, nefarmakološki ukrepi pa niso bili učinkoviti, je lipidni konzilij ocenil, da bolnica izpolnjuje kriterije za uvedbo biološkega zdravila evolokumab. Z zdravljenjem je pričela v začetku januarja 2025. Zdravilo si je aplicirala sama in pri tem ni imela težav, pred aplikacijo pa je zdravilo pravilno shranjevala v hladilniku do 8 °C. Težava je nastopila 10 dni po prvem odmerku, ko so se začeli pojavljati neželeni učinki, ki so prikazani v preglednici 1.

Terapija marca 2025:

- fosinopril 20 mg, 1 tableta zjutraj
- esomeprazol 20 mg, 1 tableta zjutraj
- evolokumab 140 mg, 1 napolnjena injekcijska brizga vsakih 14 dni, subkutano v trebuh

V pogovoru z bolnico je magistra farmacije ugotovila, da je le-ta v dvomih, če bi zdravljenje z evolokumabom sploh nadaljevala, saj moteči neželeni učinki močno vplivajo na kakovost življenja. Magistra farmacije se je odločila, da o neželenih učinkih obvesti osebnega zdravnika. Osebni zdravnik v tistem trenutku ni ukrepal, saj je bolnica imela čez tri tedne prvi kontrolni pregled pri zdravniku specializiranih za zdravljenje hiperholesterolemije.

Preglednica 1: Domnevni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnici v obdobju štirimesečnega zdravljenja z evolokumabom.

Table 1: Suspected adverse reactions reported by the patient during four months of evolocumab therapy.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki po prvem odmerku (januar 2025)	Pogostost in opis neželenega učinka po poročanju bolnice	Neželeni učinki po enem namerno izpuščenem odmerku (april 2025)	Neželeni učinki po ponovni uvedbi zdravila (maj 2025)
infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis; obilen voden izcedek iz nosu	pogosto; 10 dni po prvi aplikaciji; veliko izcedka iz nosu (prisoten ves čas, nosna sluznica razdražena); ni drugih znakov prehlada ali gripe	brez težav	občasno
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	zelo pogosto; 14 dni po prvi aplikaciji; bolečine v mišicah ves čas (predvsem meča, ramenski obroč in stegna)	občasno v precej manjši meri; blaga bolečina v mečih	občasno
	artralgija	pogosto; 21 dni po prvi aplikaciji; bolečine drobnih sklepov	brez težav	občasno
	bolečina v hrbtu	občasno; dve močni bolečini v hrbtu (onesposobljenje za tisti dan); takšnih težav predhodno ni bilo	brez težav	brez težav

Opomba: V obdobju od januarja do maja je bolnica ves čas enako telesno aktivna.

MedDRA – Medicinski slovar za regulativne namene (angl. Medical dictionary for regulatory activities)

stu, ki je predpisal zdravilo. Zdravnik je predal informacijo, naj se bolnica po pregledu oglasi pri njem. Prav tako je magistra farmacije naročila bolnici, naj jo po pregledu kontaktira, do takrat pa naj še naprej upošteva zdrav življenjski slog in po potrebi ob hujših bolečinah vzame paracetamol 500 mg 1–2 tableti do 3-krat na dan. Magistra farmacije je zabeležila farmacevtsko intervencijo in izdelala osebno kartico zdravil v sistemu Zdravje – Vse na enem mestu (zVEM), kjer je pod opombe zabeležila pojav neželenih učinkov.

2.1 STANJE PO SPECIALISTIČNEM PREGLEDU

V aprilu 2025 je imela bolnica prvi kontrolni pregled pri specialistu za žilne bolezni. Opravili so laboratorijske meri-

tve: S-Holesterol 6,0 mmol/L, S-LDL 3,7 mmol/L, S-HDL 1,9 mmol/L, S-Trigliceridi 0,8 mmol/L, S-kreatin kinaza 3,06 μ kat/L in S-Glukoza 4,9 mmol/L.

Kljub neželenim učinkom se je specialist odločil za nadaljevanje zdravljenja z evolokumabom, saj se je lipidni status izboljšal. Predlaga ji, da izpusti naslednji odmerek in opazuje stanje. Na naslednji kontrolni pregled jo je naročil čez eno leto. Predlagal ji je tudi odmerjanje 1-krat mesečno 420 mg, ki je klinično popolnoma enakovredno (5), vendar je bolnica odklonila nov režim odmerjanja.

V času brez odmerka se ji je stanje bistveno izboljšalo. Občasno je še občutila blage bolečine v mišicah. Po ponovnem odmerku so se težave spet pojavile, a v manjši meri kakor prej, zdravilo si je spet redno aplicirala na vsakih 14 dni. Bolnica je bila ves čas v kontaktu z magistro farmacije.

Konec meseca maja 2025 se je osebni zdravnik po pogovoru z magistro farmacije odločil za kontrolne laboratorijske meritve in izmerjene so bile naslednje vrednosti: S-Holesterol 4,3 mmol/L, S-LDL 2,32 mmol/L, S-HDL 1,66 mmol/L, S-Trigliceridi 0,91 mmol/L, S-kreatin kinaza 2,93 μ kat/L in S-Glukoza 5,55 mmol/L.

3 RAZPRAVA

Iz opisanega primera je razvidno, da je kritična točka v poteku zdravljenja pojav neželenih učinkov. Vsi neželeni učinki, ki so navedeni v preglednici 1, so navedeni tudi v povzetku značilnosti zdravila in so bili zaznani kot pogosti, kar pomeni pojavnost $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (5). Bolnica je vsa zdravila jemala pravilno in redno, med zdravili nismo našli znanih interakcij. Po enem izpuščenem odmerku zdravila sta se jakost in trajanje bolečin v mišicah in sklepih bistveno zmanjšala, vodenega izcedka iz nosu ni bilo več, zato menimo, da so opisane težave z veliko verjetnostjo posledica zdravljenja z evolokumabom. Za oceno vzročne povezanosti smo uporabili tudi lestvico Naranjo in dobili vrednost 7, kar pomeni verjetni neželeni učinek (6).

Calapai s sodelavci je v podatkovni bazi za beleženje domnevnih neželenih učinkov EudraVigilance analiziral resne domnevne neželene učinke evolokumaba v letih 2020–2023 (po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom). Zabeleženih je 209 primerov resnih neželenih učinkov evolokumaba, kot so simptomi podobni gripi, močne bolečine v hrbtu, bolečine v mišicah in sklepih, diareja, utrujenost, srčno-žilne motnje, rdečica in oteklina na mestu vboda. Bolečine v mišicah, tako kot pri naši bolnici, so predstavljale 23/209 (8,9 %) resnih neželenih učinkov. Zanimivo je tudi dejstvo, da so se resni neželeni učinki pogosteje pojavljali pri ženskah in v starostni skupini nad 65 let, a razlike med spoloma in starostnima skupinama (do in nad 65 let) niso bile statistično značilne. Po drugi strani je izračun razmerja obetov za tveganje pojava več kot enega resnega neželenega učinka pri posameznem bolniku pokazal, da so ženske bolj izpostavljene temu tveganju. Zdravilo ocenjujejo še vedno kot varno, vendar opozarjajo na redno spremljanje bolnikov med terapijo (7).

Mehanizem nastanka mišično-skeletnih bolečin pri zaviralcih PCSK9 še ni popolnoma znan, za razliko od statinov, ki zavirajo encim HMG-CoA reduktazo, povzročijo manjšo sintezo koencima Q10, posledično kopičenje prostih radi-

kalov, ki poškodujejo membrane mišičnih celic in s tem povzročijo mišične bolečine ter šibkost mišic, redkeje rabdomiolizo (8). Vendar pa pri zdravljenju z evolokumabom ugotavljajo povišane vrednosti laboratorijskih meritev kreatin kinaze, glede na vrednosti pred zdravljenjem. Stanja, kot so razgradnja mišičnega tkiva, vnetje mišic ali mišična distrofija, lahko povzročijo povišane vrednosti encima kreatin kinaze. V eni izmed metaanaliz je imel evolokumab glede na druge predstavnike zaviralcev PCSK9 in glede na inkლისირან, najmanjše tveganje za povišane vrednosti kreatin kinaze in s tem najboljši varnostni profil (9).

Glede na ostale skupine zdravil za zniževanje serumskih lipidov se pri evolokumabu nakazuje manjša pojavnost mišičnih neželenih učinkov. V klinični študiji GAUSS-3 so se mišični simptomi pojavili pri 20,7 % bolnikov zdravljenih z evolokumabom in pri 28,8 % zdravljenih z ezetimibom, pri čemer pa zmanjšanje tveganja za te neželene učinke ni bilo statistično značilno. Zaradi mišičnih simptomov je zdravljenje z ezetimibom prekinilo 6,8 % bolnikov, z evolokumabom pa le 0,7 % (10). Chunmei in sodelavci so določili pojavnost mialgije pri 13,3 % zdravljenih z alirokumabom in 9,4 % pri evolokumabu. Hkrati obe učinkovini približno enako (50–60 %) zmanjšujeta serumski holesterol LDL (11). Domnevamo, da se zato zdravnik specialist ni odločil za zamenjavo evolokumaba, saj na podlagi raziskav le-ta izkazuje najmanjšo pojavnost mišičnih bolečin in najmanjše zvišanje kreatin kinaze. Prav tako statinov in ezetimiba bolnica ne prenaša.

Evolokumab, kot zaviralec encima PCSK9, dokazano učinkovito zniža koncentracijo holesterola LDL v serumu, že 1. teden za približno 55–75 % (5). Takšne vrednosti se ohranijo tekom dolgotrajnega zdravljenja (10. in 12. teden znižanje holesterola LDL ≥ 50 %). Zato ocenjujejo, da ima evolokumab ključno vlogo pri zmanjšanju srčno-žilnega tveganja in s tem preprečevanju možganske kapi, miokardnega infarkta ali periferne arterijske bolezni, česar se zaveda tudi naša bolnica (12). Podobne rezultate opazimo v primeru naše bolnice, saj se je po 12 tednih holesterol LDL znižal za 33 % (3,7 mmol/L) in po 18 tednih za 58 % (2,32 mmol/L), kar nakazuje na učinkovito zdravljenje, a bolnica še vedno ne dosega ciljne vrednosti holesterola LDL, ki naj bi bila po najnovejših evropskih smernicah pri visoko ogroženih srčno-žilnih bolnikih pod 1,4 mmol/L (13).

3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN VLOGA FARMACEVTA

Pri naši bolnici je zdravljenje ocenjeno kot uspešno in nujno potrebno, kar pretehta neželene učinke. Zdravljenje z bio-

loškimi zdravili je samo po sebi zelo kompleksno, še posebej kadar pride do težav kot v našem primeru, kjer je imel pomembno vlogo farmacevt z usmerjenim pristopom, z namenom zmanjšanja negativnih vplivov zdravila. Bolnico smo seznanili o dobrobiti zdravljenja in neželenih učinkih ter ji razložili, da bolečine niso nevarne in so pogosto prehodne ter sčasoma lahko izzvenijo. Prav tako smo ji razložili, da bolniki z zgodovino intolerance na statine z večjo verjetnostjo poročajo o mišičnih bolečinah tudi pri zaviralcih PCSK9 (14).

Svetovali smo ji uporabo prehranskega dopolnila z magnezijevim citratom 1-krat dnevno 450 mg, ki je indiciran za krče v mečih in mišično prenapetost (15), kar bi lahko na podlagi preteklih izkušenj lekarniškega farmacevta domnevno zmanjšalo bolečine v mišicah. V tem primeru se nismo odločili za svetovanje prehranskega dopolnila s koencimom Q10, kakor pri statinih, saj za razliko od teh evolokumab kot monoklonsko protitelo ne vpliva na encime v sintezi holesterola. Evolokumab torej ne zmanjša količine mevalonata in s tem ne zmanjša sinteze ubiquinona, zato dodatek koencima Q10 nima dokazane vloge pri preprečevanju ali zdravljenju mišičnih bolečin, ki bi bile povezane z evolokumabom (5, 8). Svetovali pa smo ji dermalne pripravke s toplotnim učinkom z namenom sproščanja mišic ob hujših bolečinah, uporabo paracetamola 500 mg 1-2 tableti do 3-krat dnevno ter izvajanje aerobnih vaj in mediteransko prehrano z namenom ohranjanja zdravega življenjskega sloga. V sodelovanju z osebnim zdravnikom smo spremljali zdravljenje, bolnica nam je poročala o svojem počutju in neželenih učinkih, ki so bili obvladljivi in se niso intenzivirali. Pri njej smo opazili zadovoljstvo in voljo za nadaljevanje zdravljenja. Ob morebitnem stopnjevanju bolečin bi jo napotili k osebni zdravniku.

Vloga lekarniškega farmacevta je bila:

- ozaveščanje o bolezni in dejavnikih tveganja,
- ozaveščanje o zdravem življenjskem slogu, ki je pri takšnih bolnikih še posebej pomemben,
- natančen pregled vseh predpisanih zdravil, morebitnih interakcij, preverjanje njihove pravilne uporabe (aplikacija in odmerjanje) in pogojev shranjevanja,
- izdelava osebne kartice zdravil, vključevanje pacienta v brezšivno skrb,
- odkrivanje in poročanje o neželenih učinkih in svetovanje z namenom blaženja ali odprave le-teh,
- sodelovanje z osebnim zdravnikom in drugimi zdravstvenimi delavci, biti aktiven član multidisciplinarnega tima,
- spremljanje poteka zdravljenja,
- beleženje farmacevtskih intervencij.

4 SKLEP

Kompleksnost zdravljenja z biološkimi zdravili zahteva aktivno sodelovanje bolnika in različnih zdravstvenih delavcev oz. timski pristop k reševanju zdravstvenih težav, zlasti ob pojavu neželenih učinkov. Na primeru smo želeli predstaviti pojav neželenih učinkov biološkega zdravila evolokumab, kjer je bolečina močno okrnila kakovost življenja bolnika. Ko korist zdravila odtehta neželene učinke, je ključno spremljanje zdravljenja in svetovanje lekarniškega farmacevta z namenom ohranjanja bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju.

5 LITERATURA

1. Slovensko farmacevtsko društvo. O pravilni in varni uporabi zdravil. *Biološka zdravila* [Internet]. 2013 [citirano 15 april 2025]. Dostopno na: <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2021/06/o-pravilni-in-varni-uporabi-zdravil-bioloska-zdravila.pdf>
2. Društvo za zdravje srca in ožija Slovenije. Družinska hiperholesterolemija [Internet]. 2017 [citirano 7. april 2025]. Dostopno na: <https://zasrce.si/clanek/druzinska-hiperholesterolemija/>
3. Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016 Oct;26(10):853–62.
4. Pucci G, Cicero AF, Borghi C, Schillaci G. Emerging biologic therapies for hypercholesterolaemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017 Jun 15;17(9):1077–87.
5. Centralna baza zdravil [Internet]. [citirano 7. april 2025]. Podrobni podatki o zdravilu Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, informacije o zdravilu. Dostopno na: www.cbz.si
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239–245.
7. Calapai F, Mannucci C, Currò M, Cardia L, Esposito E, Calapai G, et al. Adverse Reactions to Evolocumab: Analysis of Real-World Data from EudraVigilance. *Pharmaceuticals*. 2024 Mar 11;17(3):364.
8. Ahmad K, Manongi NJ, Rajapandian R, Moti Wala S, Al Edani EM, Samuel EA, et al. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation in Statin-Induced Myopathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Aug 31
9. Li W, Sun L, Yan S. PCSK9 inhibitors and inclisiran with or without statin therapy on incident muscle symptoms and creatine kinase: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024 Jul 8;11.

10. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance. *JAMA* [Internet]. 2016 Apr 19;315(15):1580. Dostopno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2511043>
11. Ji C, Bai J, Zhou J, Zou Y, Yu M. Adverse event profiles of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab: Data mining of the FDA adverse event reporting system. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Jul 20
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 May 4;376(18):1713–22. Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664>
13. Guasti L, Lupi A. Lipidology update: targets and timing of well-established therapies [Internet]. www.escardio.org. 2024. Dostopno na: [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/Cardiopactice/lipidology-update-targets-and-timing-of-well-established-therapies](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopactice/lipidology-update-targets-and-timing-of-well-established-therapies)
14. Newman CB. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics* [Internet]. 2022 Jul 8;0(0). Dostopno na: [https://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529\(22\)00004-4/fulltext](https://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529(22)00004-4/fulltext)
15. Centralna baza zdravil [Internet]. [citirano 17. maj 2025]. Navodila za uporabo Magnesol 150 mg šumeče tablete. Dostopno na: www.cbz.si