

REVIEW: PENGGUNAAN STATIN SEBAGAI OBAT *OFF-LABEL*

Ayu Previani Hartono*, Sri Adi Sumiwi

Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

ayu18001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 17/05/2023, diterima 06/07/2023

ABSTRAK

Penggunaan obat *off-label* secara luas dikenal sebagai penggunaan obat yang tidak disetujui dari obat yang disetujui. Statin merupakan penghambat enzim hidroksimetilglutaryl-CoA (HMG-CoA) yang menurunkan konsentrasi kolesterol total, lipoprotein densitas rendah (LDL), dan meningkatkan konsentrasi lipoprotein densitas tinggi (HDL). Selain itu, statin memiliki efek pleiotropik yang dapat memengaruhi patofisiologi penyakit termasuk modulasi respons imun, peningkatan proses anti-inflamasi, dan perubahan jalur pensinyalan yang melibatkan kolesterol. Oleh karena itu, statin berpotensi menjadi pilihan alternatif lain untuk terapi pada beberapa penyakit seperti *hepatocellular carcinoma*, *rheumatoid arthritis*, *multiple sclerosis*, dan COVID-19. Metode penelitian yang dilakukan adalah dengan meninjau pustaka secara digital dengan rentang waktu 2012-2022.

Kata Kunci: *Off-label*, Statin, *Hepatocellular Carcinoma*, *Rheumatoid Arthritis*, COVID-19

ABSTRACT

Off-label drug use is broadly known as the non-approved use of approved drugs. Statins are inhibitors of the enzyme hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) which reduce total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) concentrations, and increase high-density lipoprotein (HDL) concentrations. In addition, statins have pleiotropic effects that may influence disease pathophysiology including modulation of immune response, enhancement of anti-inflammatory processes, and alteration of signaling pathways involving cholesterol. Therefore, statins have the potential to be another alternative option for therapy in several diseases such as hepatocellular carcinoma, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and COVID-19. The research method used is to digitally review the literature with a time span of 2012-2022.

Keywords: Off-label, Statin, Hepatocellular Carcinoma, Rheumatoid Arthritis, COVID-19

PENDAHULUAN

Peresepan *Off-label* terjadi ketika obat diresepkan, dibagikan, dan diberikan dengan ketentuan lain selain yang ditentukan dalam izin edarnya. Oleh karena itu, *off-label* mencakup penggunaan produk obat yang tidak sesuai dengan izin edarnya namun tetap diizinkan/dilisensikan untuk digunakan di negara tertentu. Penggunaan *off-label* harus dibedakan dengan jelas dari penggunaan produk yang tidak berlisensi/tidak sah, dan penggunaan produk obat-obat di negara di mana tidak ada izin edar yang diberikan oleh otoritas perizinan yang relevan, bahkan jika produk obat tersebut dilisensikan di negara lain. Badan pengatur yang relevan (misalnya, badan obat nasional, EMA, FDA) menyetujui MAH (*Marketing Authorization Holders*) untuk memasarkan produk obat di suatu negara dalam kondisi tertentu (Aronson & Ferner, 2017).

Alasan utama mengapa dokter memilih resep *off-label* adalah tidak tersedianya atau tidak adanya pilihan terapi yang berlisensi, efektif, dan aman untuk kondisi dan penyakit tertentu, terutama pada beberapa kondisi langka seperti kanker, penyakit menular (*human immunodeficiency virus*/(HIV)/*acquired immune deficiency syndrome*/(AIDS)), atau gangguan kejiwaan yang kompleks, dll. Terkadang, peresepan secara *off-label* adalah pilihan akhir dokter, apabila pilihan pengobatan yang disetujui telah gagal. Selain itu, tidak adanya alternatif terapi untuk populasi pasien tertentu (bayi baru lahir, anak-anak, wanita hamil dan menyusui, populasi geriatrik, pasien dengan gangguan hati atau ginjal), kurangnya formulasi farmasi yang memadai, dan karena karakteristik fisiologis atau patologis individu pasien (komorbiditas, kerusakan organ), menjadi alasan lain mengapa peresepan *off-label* dilakukan (Golocorbin-Kon, Illickovic, & Mikov, 2015).

Salah satu indikasi umum untuk obat statin adalah digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan hiperkolesterolemia. Statin dikenal sebagai penghambat enzim hidroksimetilglutaril-CoA dan menurunkan kolesterol total, lipoprotein densitas rendah (LDL), dan konsentrasi trigliserida sambil meningkatkan konsentrasi lipoprotein densitas tinggi (HDL). Jenis statin yang disetujui FDA adalah atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin, dan pitavastatin (O'Malley, *et al.*, 2020). Adapun indikasi statin yang telah disetujui oleh FDA antara lain hiperlipidemia dan dislipidemia campuran (Strilchuk, Tocci, Fogacci, & Cicero, 2020), disbetalipoproteinemia primer (*hyperlipoproteinemia* Tipe III) (Koopal, Marais, & Visseren, 2017), hipertrigliseridemia (Rygiel, 2018) (van Rosendaal, *et al.*, 2021), aterosklerosis, pencegahan primer penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) (Grundy, *et al.*, 2019), pencegahan sekunder pada pasien dengan ASCVD klinis (Amarengo & Tonkin, 2004), pasien anak dengan hiperkolesterolemia familial (Luirink, *et al.*, 2019), dan pasien dewasa dengan hiperkolesterolemia familial homozigot (McGowan, Hosseini, Moriarty, & Duell, 2019).

Baru-baru ini, ruang lingkup terapi statin telah diperluas dengan munculnya bukti yang menunjukkan bahwa efek pleiotropik statin yang tidak secara langsung terkait dengan pengaturan kadar kolesterol, namun terbukti bermanfaat untuk mengobati sejumlah penyakit. Efek pleiotropik yang terkait dengan statin ini, dapat memengaruhi patofisiologi penyakit termasuk modulasi respons imun, peningkatan proses anti-inflamasi, dan perubahan jalur pensinyalan yang melibatkan kolesterol. Sampai saat ini, banyak penyakit yang terkait dengan efek pleiotropik statin termasuk *multiple sclerosis* (MS), *rheumatoid arthritis* (RA), kanker, hingga COVID-19 (Davies, *et al.*,

2016).

Penelitian mengenai penggunaan statin sebagai obat *off-label* di Indonesia belum banyak dilakukan. Selain dengan adanya efek pleiotropik, statin termasuk ke dalam obat yang dapat ditoleransi dengan baik, dan cukup terjangkau (Jiang, Hu, He, Jin, & He, 2021). Oleh karena itu, diharapkan melalui *review* ini, dapat memberi gambaran mengenai potensi statin sebagai terapi alternatif pada beberapa penyakit tertentu.

METODE

Metode yang dilakukan dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan studi pustaka secara digital melalui situs pencarian jurnal baik secara nasional ataupun internasional. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*off-label*”, “obat statin”, “*statin off-label*” “efek pleiotropik statin”, serta “*the use of statin*” dengan waktu publikasi pada rentang tahun 2012-2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada umumnya, penggunaan obat statin digunakan dalam pengobatan hiperkolesteremia, dislipidemia, hipertrigliseridemia, dll. Namun, obat statin ini dapat digunakan untuk beberapa indikasi lain, seperti *Hepatocellular Carcinoma*, *Rheumatoid Arthritis*, *Multiple Sclerosis*, dan COVID-19, selain yang telah disetujui oleh FDA.

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Hepatocellular carcinoma (HCC) adalah keganasan hati primer yang paling umum dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, HCC adalah penyebab kematian akibat kanker kesembilan (Balogh, *et al.*, 2016). Meskipun ada kemajuan dalam teknik pencegahan, skrining, dan teknologi baru baik dalam diagnosis maupun pengobatan, insiden dan kematian terus

meningkat. Sirosis tetap menjadi faktor risiko terpenting untuk perkembangan HCC terlepas dari etiologinya. Adapun hepatitis B dan C serta konsumsi alkohol merupakan faktor risiko terhadap perkembangan sirosis (Bruix & Sherman, 2010). Skrining mencakup tes radiologi, seperti ultrasonografi, tomografi terkomputerisasi, dan pencitraan resonansi magnetik, dan penanda serologi seperti α -fetoprotein dengan interval 6 bulan (Balogh, *et al.*, 2016).

Treatment yang digunakan untuk pasien HCC dengan stadium awal yaitu transplantasi, reksi, serta ablasi lokal. Terapi ini telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan (Thrift *et al.*, 2019). Namun, meskipun terdapat pedoman untuk skrining dan deteksi kejadian HCC pada pasien berisiko tinggi, sebagian besar pasien HCC, terutama HCC terkait *alcohol* atau *non-alcoholic fatty liver disease*, masih terdapat pasien dengan penyakit stadium lanjut yang tidak dapat menerima pengobatan kuratif. Untuk menjalani pengobatan kuratif, pasien HCC harus memiliki status fungsional yang baik. Sayangnya, pasien dengan kondisi sirosis dekompensasi sulit untuk mendapat pengobatan ini (Forner *et al.*, 2018). Untuk pasien dengan penyakit lanjut, satu-satunya pengobatan yang tersedia sampai saat ini adalah sorafenib, tetapi obat ini memiliki efektivitas yang rendah pada penyakit hati lanjut serta meningkatkan risiko efek samping (Federico *et al.*, 2015). Oleh karena itu, diperlukan lini pengobatan tambahan.

Statin (atau 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase *inhibitor*), umumnya digunakan karena khasiatnya dalam mencegah morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, telah terbukti mengurangi risiko perkembangan serta mortalitas dari beberapa jenis kanker (Cardwell *et al.*, 2014). Saat ini, statin merupakan pilihan utama untuk mengobati hiperkolesterolemia

karena menghambat jalur mevalonat, terutama bertanggung jawab untuk merangsang sintesis kolesterol. Namun, penggunaan statin sebenarnya mengurangi ekspresi metabolit dari jalur sintesis kolesterol, termasuk *farnesyl pyrophosphate*, dan *geranyl pyrophosphate*, sehingga memperlambat prenilasi GTPase, lalu menurunkan translokasi Ras dan Rho serta fungsinya, menurunkan proliferasi sel, dan migrasi (Islam *et al.*, 2020). Aktivasi HSC (*Hepatic Stellate Cell*) yang diinduksi steatosis ditekan oleh statin, melalui efek parakrin hepatosit. Statin juga dapat menurunkan regulasi ekspresi gen profibrogenik (TGF- β 1, α -SMA, dan penghambat jaringan metaloproteinase-1) dan ekspresi protein α SMA dalam HSC, dimana hal ini dapat mengurangi fibrosis hati (Chong *et al.*, 2015). Selain itu, cedera hati kronis juga merupakan faktor penting dalam perkembangan HCC.

Statin memiliki kemampuan untuk mengurangi peradangan hati dengan menonaktifkan ekspresi IL-6 dan TNF- α dan secara signifikan mengurangi aktivitas metaloproteinase dan produksi ROS (Higashi, Friedman, & Hoshida, 2017). Selain itu, statin dapat mengaktifkan faktor transkripsi protoonkogenik Myc dan mempercepat ekspresi penekan miRNA-145, yang pada akhirnya mengendalikan migrasi dan invasi sel tumor (Islam *et al.*, 2020).

Rheumatoid Arthritis (RA)

Rheumatoid arthritis (RA), penyakit yang ditandai dengan artropati inflamasi kronis, biasanya mengakibatkan gangguan fungsional yang signifikan dan penurunan kualitas hidup. Penyakit ini juga dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (Hansildaar *et al.*, 2021). Aterosklerosis yang dipercepat dan disfungsi *vascular* dalam RA adalah hasil dari interaksi

yang kompleks antara faktor risiko CVD (*cardiovascular disease*) tradisional seperti dislipidemia, resistensi insulin, hipertensi, aktivitas fisik yang terbatas, obesitas, serta karakteristik spesifik RA yaitu peradangan tingkat tinggi kronis dan aktivasi autoimun. Kedua hal inilah yang menekankan bahwa perlu adanya penilaian dan manajemen risiko CVD pada pasien RA (Soulaïdopoulos, Nikiphorou, Dimitroulas, & Kitas, 2018).

Pengurangan LDL-C karena statin menyebabkan penurunan yang signifikan pada kejadian kardiovaskular pada pasien dengan risiko rendah atau tinggi terhadap CVD (Minder, Blumenthal, & Blaha, 2013). Alasan inilah yang menjadi alasan untuk memberikan terapi statin pada pasien RA dengan tujuan untuk mengurangi risiko CVD (Soulaïdopoulos, Nikiphorou, Dimitroulas, & Kitas, 2018). Selain efek penurunan lipid, sifat statin lainnya seperti stabilisasi dan regresi plak aterosklerotik serta pembatasan oksidasi LDL-C, secara teoritis dapat berkontribusi pada pencegahan aterosklerosis primer pada RA (Banach *et al.*, 2015). Peradangan tingkat tinggi di satu sisi dan obat *antiinflammatory disease-modifying antirheumatic* yang kuat (DMARDs) di sisi lain memiliki efek kontras yang signifikan pada tingkat lipid dan dapat memodifikasi efektivitas penurunan lipid serta dampak pengurangan risiko CVD dari statin pada RA (Liao *et al.*, 2015). Selain karena sifat penurunan lipidnya, statin memiliki dampak menguntungkan pada risiko kardiovaskular terkait RA, yaitu kemungkinan efek angioprotektif, antioksidan, dan antiinflamasi (Soulaïdopoulos, Nikiphorou, Dimitroulas, & Kitas, 2018).

Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) adalah penyakit demielinasi autoimun kronis dari sistem saraf

pusat (SSP), yang merupakan penyebab utama kecacatan terkait non-trauma, dengan perkiraan prevalensi penyakit 2,5 juta orang di seluruh dunia (Dilokthornsakul *et al.*, 2016). MS dapat diklasifikasikan ke dalam salah satu sub tipe berikut sesuai dengan perjalanan penyakit dan kecenderungan untuk kambuh: *Relapsing remitting multiple sclerosis* (RRMS) (70-80%), *primary progressive multiple sclerosis* (PPMS) (15-20%), *secondary progressive multiple sclerosis* (SPMS), bersama dengan *progressive relapsing multiple sclerosis* (PRMS) (5%), dan beberapa kelas menambahkan *Clinically Isolated Syndromes* (CIS) termasuk *optic neuritis* (Abdalla *et al.*, 2021).

Meskipun beberapa *disease-modifying drugs* telah tersedia, namun hanya sebagian saja yang efektif sehingga diperlukan suntikan kronis dan biayanya mahal untuk beberapa pasien. Oleh karena itu, diperlukan obat tambahan untuk membantu mengobati proses penyakit yang signifikan ini. Hidroksikolesterol dan prekursor kolesterol dapat menjadi marker yang mungkin untuk neurogenerasi dan demielinasi pada MS, sehingga menunjukkan peran obat statin. Statin memiliki efek antiinflamasi dan imunomodulator (yaitu, menghambat fungsi limfosit, masuknya sel T ke dalam sistem saraf pusat, dan aktivasi sel T serta menekan sekresi berbagai mediator inflamasi) (Joyce & Dennis, 2015). Studi menunjukkan bahwa efek statin dalam MS dapat disebabkan oleh fasilitasi respons sel T anti-inflamasi, meningkatkan hemodinamika serebral dengan mengubah keseimbangan produksi oksida nitrat oleh sel endotel (eNOS), dan menghambat eksitotoksitas yang dimediasi glutamat (Abdalla *et al.*, 2021).

COVID-19

Pandemi COVID-19 telah menyebabkan

ketertarikan tinggi dalam menemukan obat yang mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit tersebut. Penggunaan kembali obat (*repurposing*) lebih cepat dan jauh lebih ekonomis daripada memulai pengembangan obat dari awal, dan banyak obat yang digunakan untuk penyakit yang tidak sesuai dengan indikasinya (*off-label*). Secara historis, ada beberapa keberhasilan *repurposing* obat yang terkenal (misalnya, sirolimus untuk *lymphangiomyomatosis*, thalidomid untuk *multiple myeloma*), tetapi ada juga beberapa tantangan, seperti memprioritaskan kandidat obat, mengatasi kekayaan intelektual yang terbatas, memilih obat yang sesuai. desain studi dan titik akhir, dan bersaing dengan penggunaan di luar label. Ada banyak minat dan antusiasme untuk penggunaan kembali obat di COVID-19; faktanya, lebih dari 100 obat *off-label* dan eksperimental yang berbeda dilaporkan diberikan kepada pasien COVID-19 dalam 3 bulan pertama pandemi (Fajgenbaum & Rader, 2020).

Statin adalah penghambat enzim sintesis kolesterol utama (reduktase HMGCoA), dan telah dipasarkan sejak akhir 1980-an sebagai agen yang sangat efektif untuk mengurangi kadar kolesterol dan risiko penyakit jantung koroner. Statin diketahui memiliki sifat anti-inflamasi dan imunomodulator; lebih lanjut, metabolisme lipid telah terlibat dalam patogenesis virus SARS-CoV-2. Di sisi lain, statin meningkatkan ekspresi seluler ACE2, reseptor utama untuk SARS-CoV-2 (Shin *et al.*, 2017).

Terdapat beberapa mekanisme yang masuk akal di mana statin dapat memberikan efek menguntungkan terhadap penyakit ini. Pada COVID-19, sistem kekebalan inang harus meningkatkan respons yang efektif untuk mengendalikan virus tetapi menghindari respons terlalu agresif dan memicu "badai sitokin", yang kemungkinan besar menimbulkan risiko kematian

terbesar. Hal ini menyebabkan minat yang besar pada obat-obatan yang berpotensi membatasi hiperaktivasi kekebalan. Eksperimen *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa statin dapat menekan pensinyalan TLR4/MyD88 /NF- κ B dan memodulasi peradangan NLRP3 (Henriksbo *et al.*, 2014). Statin juga telah terbukti memodulasi pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6, yang dianggap sebagai pendorong potensial badai sitokin COVID-19 (Rezaie-Majd *et al.*, 2002), serta fungsi sel imun pada pasien dengan pneumonia virus dan bakteri lainnya (Pertzov *et al.*, 2019). Mekanisme potensial lain dari aksi statin pada COVID-19 dapat melalui penghambatan masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dengan mengikat protease utama (Reiner *et al.*, 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui bahwa statin tidak hanya digunakan sesuai indikasi yang disetujui oleh FDA, namun digunakan untuk indikasi lain seperti *hepatocellular carcinoma*, *rheumatoid arthritis*, *multiple sclerosis*, dan COVID-19. Hingga saat ini, banyak penelitian yang masih meneliti mengenai kegunaan lain dari statin. Oleh karena itu, mungkin akan ditemukan lebih banyak lagi indikasi statin di luar yang telah diizinkan oleh FDA.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu Prof. Dr. apt. Sri Adi Sumiwi, MS selaku dosen pembimbing PKPA (Praktik Kerja Profesi Apoteker).

DAFTAR PUSTAKA

Abdalla, M., Zakhary, C., Rushdi, H., Hamdan, J., Youssef, K., Khan, A., & Khan, S. (2021). The Effectiveness of Statins as

- Potential Therapy for Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Controlled trials. *Cureus*, 13(9).
- Amarenco, P., & Tonkin, A. (2004). Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*, 23(Suppl 1), 44-49.
- Aronson, J., & Ferner, R. (2017). Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. *Br. J.Clin. Pharmacol*, 83, 2615-2625.
- Balogh, J., Victor, D., Asham, E., Burroughs, S., Boktour, M., Saharia, A., Mounsour, H. (2016). *Hepatocellular carcinoma: a review. J Hepatocell Carcinoma*, 3, 41-53.
- Banach, M., Serban, C., Sahebkar, A., Mikhailidis, D., Ursoniu, S., Ray, K., & et al. (2015). Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*, 13.
- Bruix, J., & Sherman, M. (2010). AASLD Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 1-35.
- Cardwell, C., Hicks, B., Hughes, C., & et al. (2014). Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*, 32, 3177-3183.
- Chong, L., Hsu, Y., Lee, T., Lin, Y., Chiu, Y., Yang, K., Huang, Y. (2015). Fluvastatin Attenuates Hepatic Steatosis-Induced Fibrogenesis in Rats through Inhibiting Paracrine Effect of Hepatocyte on Hepatic Stellate Cells. *BMC Gastroenterology*, 15(22), 1-13.
- Davies, J., Delfino, S., Feinberg, C., Johnson, M., Nappi, V., Olinger, J., Swanson, H. (2016). Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid Insights*, 9, 13-29.
- Dilokthornsakul, P., Valuck, R., Nair, K., Corboy,

- J., Allen, R., & Campbell, J. (2016). Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*, 86, 1014-1021.
- Fajgenbaum, D., & Rader, D. (2020). Teaching Old Drugs New Tricks: Statins for COVID-19? *Cell Metabolism*, 145-147.
- Federico, A., Oditura, M., Cotticelli, G., & et al. (2015). Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. *Oncol Lett*, 9, 1628-1632.
- Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 391, 1301-1314.
- Golcorbin-Kon, S., Ilickovic, I., & Mikov, M. (2015). Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med. Pregl.*, 68, 35-40.
- Grundy, S., Stone, N., Bailey, A., Beam, C., Birtcher, K., Blumenthal, R., et al. (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. *Circulation*, 139(25), e1082-e1143.
- Hansildaar, R., Vedder, D., Baniaamam, M., Tausche, A., Gerritsen, M., & Numohamed, M. (2021). Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet*, 3(1), 58-70.
- Henriksbo, B., Lau, T., Cavallari, J., Denou, E., Chi, W., Lally, J., Fullerton, M. (2014). Fluvastatin causes NLRP3 inflammasome-mediated adipose insulin resistance. *Diabetes*, 3742-3747.
- Higashi, T., Friedman, S., & Hoshida, Y. (2017). Hepatic State Cells as Key Target in Liver Fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev*, 121, 27-42.
- Islam, M., Poly, T., Walther, B., Yang, H., & Li, Y. (2020). Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers (Basel)*, 12(3), 671.
- Jiang, W., Hu, J., He, X., Jin, W., & He, X. (2021). Statins: a repurposed drug to fight cancer. *J Exp Clin Cancer*, 40.
- Joyce, A., & Dennis, J. (2015). Simvastatin: Multiple Sclerosis. *Hosp Pharm*, 50(6), 464-466.
- Koopal, C., Marais, A., & Visseren, F. (2017). Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 24(2), 133-139.
- Lenk, C., & Duttge, G. (2014). Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 10, 537-546.
- Liao, K., Playford, M., Frits, M., Coblyn, J., Iannaccone, C., Weinblatt, M., & et al. (2015). The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*, 4, 1-8.
- Luirink, I., Wiegman, A., Kusters, D., Hof, M., Groothoff, J., de Groot, E., Hutten, B. (2019). 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 381(16), 1547-1556.
- McGowan, M., Hosseini, D., Moriarty, P., & Duell, P. (2019). Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*, 8(24), e13225.
- Minder, C., Blumenthal, R., & Blaha, M. (2013). Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*,

- 28, 554-560.
- O'Malley, P., Arnold, M., Kelley, C., Spacek, L., Buelte, A., Natarajan, S., Downs, J. (2020). Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Ann Intern Med*, 173(10), 822-829.
- Pertzov, B., Eliakim-Raz, N., Atamna, H., Trestioreanu, A., Yahav, D., & Leibovici, L. (2019). Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults - A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect*, 25, 280-289.
- Reiner, Z., Hatamipour, M., Banach, M., Pirro, M., Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T., Sahebkar, A. (2020). Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch. Med. Sci.*, 16, 490-496.
- Rezaie-Majd, A., Maca, T., Bucek, R., Valent, P., Muller, M., Husslein, P., Baghestanian, M. (2002). Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 1194-1199.
- Rusz, C.-M., Osz, B.-E., Jitca, G., Miklos, A., Batrinu, M.-G., & Imre, S. (2021). Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *Int J Environ Res Public Health*, 18(19), 10447.
- Rygiel, K. (2018). Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Curr Cardiol Rev*, 14(1), 67-76.
- Shin, Y., Min, J., Lee, E., Kim, G., Kim, M., Lee, J., & Ahn, H. (2017). The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. *Heart Vessels*, 618-627.
- Soulaidopoulos, S., Nikiphorou, E., Dimitroulas, T., & Kitas, G. (2018). The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*, 5, 24.
- Strilchuk, L., Tocci, G., Fogacci, F., & Cicero, A. (2020). An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother*, 21(5), 531-539.
- Thrift, A., Natarajan, Y., Liu, Y., & El-Serag, H. (2019). Statin use after diagnosis of hepatocellular carcinoma and patient survival: findings from a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(10), 2117-2125.
- van Rosendaal, A., van den Hoogen, I., Gianni, U., Ma, X., Tantawy, S., Bax, A., et al. (2021). Association of Statin Treatment With Progression of Coronary Atherosclerotic Plaque Composition. *JAMA Cardiol*, 6(11), 1257-1266.