

Case series of acute rhabdomyolysis related to statin treatment and *SLCO1B1* gene polymorphism

Tran Dinh Tuyen¹✉, Nguyen Ngoc Quang^{1,2}, Luong Thi Lan Anh^{1,3}

¹Hanoi Medical University

²Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

³Hanoi Medical University Hospital

► **Correspondence to**

Dr. Tran Dinh Tuyen
Hanoi Medical University
Email: tuyendhy1993@gmail.com

► Received: 6/7/2023

Accepted: 14/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Tran DT, Nguyen NQ, Luong TLA. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:78-82

SUMMARY

The study aimed to determine the *SLCO1B1* gene polymorphism in 2 cases of acute rhabdomyolysis related to statin use. This is a case series study of acute rhabdomyolysis associated with statin use and direct sequencing of the *SLCO1B1* gene. The study collected 2 cases of acute rhabdomyolysis while using statins, 1 case of severe rhabdomyolysis causing acute kidney injury in patients with homozygous polymorphisms related to simvastatin, and 1 case of rhabdomyolysis had mild rhabdomyolysis with a heterozygous polymorphism associated with rosuvastatin use. Individuals with the homozygous genotype for the *SLCO1B1* polymorphism experienced severe rhabdomyolysis when using simvastatin. Meanwhile, in the remaining individual using rosuvastatin with the heterozygous polymorphic gene *SLCO1B1*, there was a mild complication of rhabdomyolysis.

Keywords: *Statin, acute rhabdomyolysis, and SLCO1B1 gene polymorphism.*

Loạt ca bệnh tiêu cơ vân cấp khi điều trị bằng statin có liên quan đến đa hình gen *SLCO1B1*

Trần Đình Tuyên¹✉, Nguyễn Ngọc Quang^{1,2}, Lương Thị Lan Anh^{1,3}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

► **Tác giả liên hệ**

ThS.BS. Trần Đình Tuyên
Trường Đại Học Y Hà Nội
Email: tuyendhy1993@gmail.com

► Ngày nhận: 6/7/2023

Ngày chấp nhận: 14/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Tran DT, Nguyen NQ, Luong TLA. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:78-82

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm xác định tính đa hình gen *SLCO1B1* ở 2 trường hợp tiêu cơ vân cấp liên quan đến sử dụng statin. Đây là nghiên cứu loạt ca bệnh tiêu cơ vân cấp liên quan đến sử dụng statin và giải trình tự trực tiếp gen *SLCO1B1*. Nghiên cứu thu thập được 2 trường hợp tiêu cơ vân cấp khi sử dụng statin, 1 trường hợp tiêu cơ vân mức độ nặng gây tổn thương thận cấp ở bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử đa hình liên quan đến simvastatin, và 1 trường hợp tiêu cơ vân nhẹ mang kiểu gen dị hợp tử đa hình liên quan đến sử dụng rosuvastatin. Cá thể mang kiểu gen đồng hợp tử đa hình *SLCO1B1* xảy ra biến chứng tiêu cơ vân mức độ nặng khi sử dụng simvastatin. Trong khi đó ở cá thể còn lại sử dụng rosuvastatin với gen dị hợp tử đa hình *SLCO1B1* có biến chứng tiêu cơ vân ở mức độ nhẹ.

Từ khóa: *Statin, Tiêu cơ vân cấp, Đa hình gen SLCO1B1.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Statin là thuốc hạ lipid máu được chỉ định rộng rãi để điều trị và ngăn ngừa bệnh lý tim mạch do xơ vữa. Statin thường an toàn và dung nạp tốt hầu hết các bệnh nhân. Mặc dù có nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên báo cáo tỷ lệ biến cố bất lợi tương tự bao gồm đau cơ, giữa nhóm statin và nhóm giả dược, tỷ lệ mắc các triệu chứng cơ liên quan đến sử dụng statin (SAMS) là: 1-5% trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, hoặc 5-10% trong các nghiên cứu quan sát¹, thường các dạng tổn thương cơ nhẹ liên quan đến sử dụng statin tự khỏi. Một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi bệnh nhân dùng thuốc đó là tiêu cơ vân cấp, tuy nhiên tỷ lệ gặp tiêu cơ vân cấp liên quan đến sử dụng statin là hiếm gặp, 1-3 trường hợp/ 100.000/ năm². Tiêu cơ vân cấp thường dẫn đến suy thận cấp, rối loạn đông máu và tăng tỷ lệ tử vong³. Statin hoạt động bằng cách ức chế tổng hợp 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, từ đó giảm tổng hợp cholesterol. Sự ức chế này xảy ra trong tế bào gan. Gen *SLCO1B1* mã hóa chất vận chuyển anion hữu cơ polypeptide 1B1 (OATP1B1), được cho là đóng vai trò chính trong việc vận chuyển statin vào tế bào gan. Gen *SLCOL1B1* nằm trên nhiễm sắc thể số 12 (12p12.1), bao gồm 15 exon, gen có tính đa hình cao⁴. Có 3 alen liên quan đến giảm chức năng của gen *SLCO1B1* bao gồm: *SLCO1B1**5, *15 và *17⁵. Tỷ lệ mang alen *SLCO1B1**5 trong dân số Việt Nam là 0% nhưng tỷ lệ mang alen *SLCO1B1**15, *SLCO1B1**16 và *SLCO1B1**17 trong dân số Việt Nam là 16%⁶. Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp tiêu cơ vân cấp. Cả 2 trường hợp đều được phân tích đa hình gen *SLCO1B1* bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp, phát hiện các đa hình *5, *15, *17. Mục tiêu nghiên cứu là: *Xác định tính đa hình gen SLCO1B1 ở hai trường hợp tiêu cơ vân cấp liên quan đến sử dụng statin.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

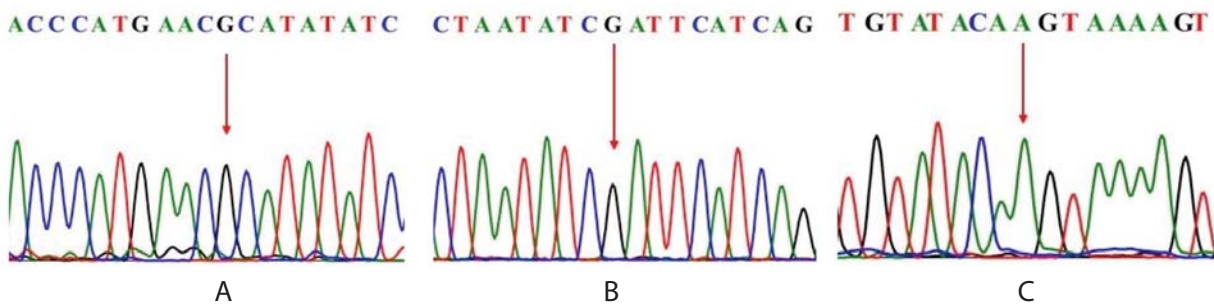
Ca bệnh thứ nhất

Bệnh nhân nam N.V.S, 53 tuổi, nhập viện vì đau cơ

toàn thân. Tiền sử: phát hiện tăng huyết áp (THA), rối loạn lipid máu, bệnh nhân được điều trị Simvastatin 40 mg/ngày (biệt dược Tomifast) và amlordipin 5mg liên tục trong 5 tháng nay. Trước ngày nhập viện 3 tuần, bệnh nhân bị ngã đập bàn chân phải xuống nền nhà được chẩn đoán gãy kín xương đốt bàn ngón 3, 4 bàn chân phải, di lệch ít. Bệnh chân được bó bột cẳng bàn chân phải, bệnh nhân vẫn tự đi lại bằng nạng. Sau bó bột khoảng 1 tuần, bệnh nhân xuất hiện đau cơ vùng đùi, bắp chân 2 bên, đau liên tục tăng dần lan ra nhiều cơ khác (cơ vai, thắt lưng, 2 chi trên) kèm theo yếu cơ tăng dần, đi tiểu ít dần, nước tiểu sẫm màu. Thăm khám lúc vào viện: bệnh nhân tỉnh; dấu hiệu sinh tồn trong giới hạn bình thường; Không có tình trạng nhiễm trùng. Bệnh nhân có đau cơ toàn thân, đau nhiều nhất hai cơ đùi, mông và bắp chân, thang điểm VAS (visual analog scales): 7/10 điểm kèm yếu cơ tứ chi, liệt ngoại biên, liệt mềm, cơ lực hai tay 3/5, cơ lực hai chân 2/5, không có rối loạn cơ tròn. Về phía bàn chân phải, tình trạng cải thiện hơn sau khi bó bột 3 tuần, bàn chân không sưng nề nhiều, giảm bớt đau, mạch chi dưới 2 bên bắt rõ, không có dấu hiệu viêm nóng đỏ. Bệnh nhân đi tiểu ít 200 mL/ngày, nước tiểu sẫm màu.

Các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy tình trạng tiêu cơ vân cấp: Creatinin Kinase (CK) tăng 111.625 IU/L; GOT 1847 IU/L, GPT 625 IU/L, Ure 18,2 mmol/L, Creatinin 361 μ mol/L, Natri 137 mmol/L, Kali 5.0 mmol/L, Clo 101 mmol/L.

Bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là suy thận cấp, tiêu cơ vân mức độ nặng, THA, chấn thương bàn chân phải. Các xét nghiệm khác: virus HIV, viêm gan B, viêm gan C, Dengue, Epstein Barr Virus, Cytomegalovirus, Leptospira, Rickettsia đều cho kết quả âm tính. Siêu âm Doppler động tĩnh mạch chi dưới không thấy bất thường. Điện cơ không ghi nhận tổn thương thần kinh cơ. Kết quả sinh thiết cơ đùi bên trái cho thấy các sợi cơ vân thoái hóa, hoại tử mức độ nặng, mô đệm phù nề, không thấy đặc điểm viêm đa cơ. Kết quả phân tích gen *SLCO1B1* ở hình 1.



Hình 1. Kết quả giải trình tự gen *SLCOL1B1* của trường hợp ca bệnh thứ nhất

A. Biến thể rs4149056 A>G: GG (T>C: CC); B. Biến thể rs2306283A>G: GG;

C. Biến thể rs4149015 G>A: AA

Kết quả cho thấy, cả 3 biến thể đều đồng hợp tử đa hình, như vậy kiểu gen của bệnh nhân số 1 là đồng hợp tử đa hình *SLCOL1B1**17/*17.

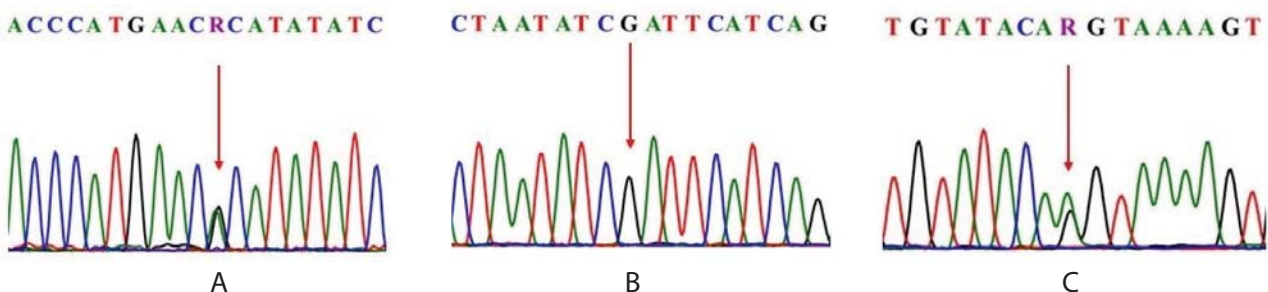
Đột biến làm cho thuốc statin không được vận chuyển vào tế bào gan để chuyển hóa gây ra thuốc tích tụ trong máu dẫn đến tổn thương cơ vân. Có thể kết luận rằng tình trạng tiêu cơ vân nặng của bệnh nhân liên quan đến sử dụng statin mà cụ thể là Simvastatin 40 mg/ ngày trên nền bệnh nhân có đột biến gen *SLCOL1B1*. Yếu tố chấn thương và gắng sức của bệnh nhân là yếu tố thuận lợi.

Ca bệnh thứ hai

BN nam, B.V.L, 74 tuổi nhập viện vì đau cơ. Tiền sử: BN được phát hiện hẹp vừa (60%) động mạch cảnh trong bên trái, điều trị rosuvastatin 10mg/ ngày; Sau uống thuốc 30 ngày, BN xuất hiện tê bì, mỗi cơ vùng đùi, bắp chân bên trái, sau đó bệnh nhân xuất hiện đau cơ đùi và bắp chân 2 bên, đau liên tục tăng dần, không có sốt, nhập viện trong tình trạng: tỉnh táo, các dấu hiệu sinh tồn ổn định, không có tình trạng nhiễm trùng. Khám bệnh nhân, có tình trạng đau cơ chi dưới 2

bên, chủ yếu đau cơ vùng đùi hai bên, thang điểm VAS: 4/10 điểm. không có liệt chi 2 bên. Mạch ngoại vi hai chi dưới đều bắt rõ. Đầu chi ấm. Xét nghiệm có tình trạng tiêu cơ vân: CK: 1078 UI/mL, Creatinin: 60 micromol/L. Các xét nghiệm thăm dò khác: siêu âm mạch chi dưới 2 bên: hẹp khít động mạch chậu ngoài và động mạch đùi nông bên trái, hẹp mạn tính động mạch chày sau bên phải đoạn 1/3 dưới cẳng chân. Đo ABI 2 bên chân: ABI bên trái: 0.83, ABI chân phải: 0.91. Siêu âm mạch cảnh: hẹp 60 % động mạch cảnh hai bên.

Bệnh nhân được chẩn đoán: Tiêu cơ vân cấp - Bệnh động mạch chi dưới - Bệnh động mạch cảnh 2 bên. Hai khả năng có thể gây ra tình trạng tiêu cơ vân cấp ở bệnh nhân: (1) tiêu cơ vân cấp do bệnh động mạch chi dưới, tuy nhiên thường xảy ra ở bệnh nhân có tắc mạch chi cấp, ở bệnh nhân này bệnh cảnh lâm sàng nghĩ nhiều đến bệnh động mạch chi dưới mạn tính do dựa vào tính chất lâm sàng của bệnh, đầu chi còn ấm, mạch vẫn còn bắt được; (2) tiêu cơ vân cấp liên quan đến sử dụng rosuvastatin. Kết quả phân tích gen *SLCOL1B1* ở hình 3.



Hình 3. Kết quả giải trình tự gen *SLCOL1B1* của trường hợp ca bệnh thứ ba

A. Biến thể rs4149056 A>G: AG (T>C: TC); B. Biến thể rs2306283A>G: GG;

C. Biến thể rs4149015 G>A: GA

Kết quả cho thấy, biến thể *rs4149056 A>G* và *rs4149015 G>A* là dị hợp tử đa hình (TC và GA), biến thể *rs2306283A>G* là đồng hợp tử đa hình (GG). Như vậy kiểu gen của bệnh nhân số 3 là *SLCO1B1 *1B/*17*, kiểu gen dị hợp tử đa hình mang gen gây bệnh.

BÀN LUẬN

Theo phân loại tổn thương cơ vân do statin, bệnh nhân của chúng tôi có tình trạng hoại tử cơ vân và tiêu cơ vân. Một ca có tình trạng tiêu cơ vân mức độ nặng liên quan đến sử dụng simvastatin, một ca có tiêu cơ vân mức độ nhẹ liên quan đến sử dụng rosuvastatin. Cả 2 trường hợp đã được phân tích đa hình gen *SLCO1B1* bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp kết quả cho thấy một trường hợp mang kiểu gen *SLCO1B1 *17/*17*, và một trường hợp có kiểu gen *SLCO1B1*1B/*17*.

Trường hợp ca bệnh thứ nhất có kiểu gen đồng hợp tử đa hình **17/*17* gây tiêu cơ vân nặng nhất có liên quan đến sử dụng simvastatin. Ban đầu, bệnh nhân được dùng thuốc simvastatin, điều trị bằng biện pháp truyền dịch tích cực bằng muối Natriclorua 0.9% và lợi tiểu cưỡng bức. Tuy nhiên trong 24 giờ đầu tiên, bệnh nhân vẫn không đạt được lượng nước tiểu mục tiêu là 200 mL/giờ, tình trạng suy thận tăng lên với creatinin tăng từ 361 lên 478 $\mu\text{mol/L}$ và bắt đầu có dấu hiệu quá tải dịch. Bệnh nhân đã được chỉ định lọc máu ngắt quãng ở ngày thứ hai sau điều trị. Sau khi vào viện, bệnh nhân đã dùng thuốc Simvastatin; tuy nhiên tình trạng tiêu cơ vân vẫn tiếp diễn trong 6 ngày đầu tiên, xét nghiệm Creatinin Kinase (CK) đạt đỉnh ở ngày thứ 6 là 490.941 IU/L. Từ ngày điều trị thứ 7, xét nghiệm CK giảm dần. Sau 3 tuần, xét nghiệm CK giảm về gần mức bình thường còn 537 IU/L. Tương xứng với tình trạng tăng Creatinin Kinase liên tục trong tuần điều trị đầu tiên, cơ lực tứ chi của bệnh nhân không cải thiện (cơ lực tứ chi 2/5) kèm theo giác đau mỗi cơ toàn thân nhiều, cơ đùi hai bên phù nề. Sang tuần điều trị thứ hai, bệnh nhân cảm giác dễ chịu hơn, đỡ đau mỗi cơ, cơ lực bắt đầu phục hồi, bệnh nhân dần có thể nâng tay, chân lên khỏi mặt giường. Hết tuần điều trị thứ 3, bệnh nhân bắt đầu ngồi dậy được, cơ lực cơ tứ chi 4/5. Tổn thương thận cấp của bệnh nhân phục hồi chậm hơn. Trong 20 ngày đầu

tiên, bệnh nhân tiểu ít (200-400 ml/ ngày) khi đã duy trì thuốc lợi niệu quai Furosemid. Bệnh nhân cần phải lọc máu ngắt quãng mỗi 48 giờ để điều chỉnh điện giải và tránh quá tải dịch. Sau đó lượng nước tiểu bắt đầu hồi phục dần. Từ ngày điều trị thứ 21 lượng nước tiểu bắt đầu tăng dần, bệnh nhân không cần phải lọc máu. Ngày điều trị thứ 23 bệnh nhân được xuất viện. Hiện tại bệnh nhân không sử dụng statin và non-statin cũng như không còn triệu chứng đau cơ và có thể đứng, đi lại nhẹ nhàng sau 2 tháng khởi phát triệu chứng. Cơ chế tác dụng phụ trên cơ do statin gây ra là hiện tại không rõ ràng và liên quan đến tăng nồng độ statin trong máu. Gần đây, các biến thể di truyền trong gen mã hóa polypeptit vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1 đã được báo cáo là có liên quan đáng kể với bệnh cơ ở hai nhóm bệnh nhân đến từ Vương quốc Anh dùng simvastatin liều cao. Trong thử nghiệm Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) và nghiên cứu The Heart Protection đã cho thấy: SNP *rs4149056* có liên quan đến bệnh cơ do simvastatin với tương ứng OR 4.5 [CI 2.6-7.7] mỗi alen C và OR 2.6 [CI 1.3-5.0] mỗi alen G, $p=0.004$, tương ứng⁷

Trường hợp ca bệnh thứ hai có kiểu gen dị hợp tử đa hình **1B/*17* trên bệnh nhân tiêu cơ mức độ nhẹ liên quan đến sử dụng rosuvastatin. BN được dùng statin và truyền dịch đẳng trương. Sau 03 ngày điều trị, cải thiện tình trạng đau cơ và men CK bắt đầu giảm. Sau 01 tuần điều trị men CK trở về bình thường và bệnh nhân còn đau tức cơ nhẹ. Bệnh nhân được chuyển sang uống Atorvastatin 10mg/ ngày. Sau 01 ngày uống thuốc bệnh nhân đau cơ trở lại và tăng lên xét nghiệm men CK: 125 UI/L. Bệnh nhân được dùng atorvastatin và chuyển sang uống ezetimide 10mg/ ngày. Trong suốt quá trình theo dõi, bệnh nhân không có đau cơ và men CK trong giới hạn bình thường. Ảnh hưởng trên cơ vân của các thuốc statin tổng hợp thể hệ mới: atorvastatin, rosuvastatin có mối liên quan không có ý nghĩa với tính đa hình SNP *rs4149056* của gen *SLCO1B1* được cho thấy ở các thử nghiệm The Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) (HR: 0.95 [CI 0.79-1.15] $P=0.59$ cho mỗi alen C gây bệnh cơ liên quan đến

Rosuvastatin) và nghiên cứu: Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin với OR: 1.06[CI: 0.22-4.8], P= 0,48 liên quan đến atorvastatin^{8,9}, hoặc nghiên cứu của Trần Đình Tuyên và CS, không cho thấy mối liên quan giữa triệu chứng cơ do rosuvastatin với đa hình gen *SLCO1B1*¹⁰.

Tổn thương thận cấp do tiêu cơ vân thường diễn ra sớm nếu không được điều trị phù hợp. Cơ chế tổn thương thận cấp là do tình trạng thiếu dịch trong lòng mạch, lắng đọng phức hợp của myoglobin gây tắc nghẽn ống thận, phản ứng tạo Fe³⁺ từ Fe²⁺ sinh ra các gốc oxy hóa gây có thắt mạch thận dẫn đến thiếu máu thận¹¹. Vì vậy điều trị tích cực sớm bằng liệu pháp truyền dịch kèm theo bài niệu cưỡng bức rất quan trọng để tránh tổn thương thận cấp trong tiêu cơ vân. Tuy nhiên bệnh nhân trường hợp số 1 của chúng tôi nhập viện sau khi khởi phát triệu chứng 1 tuần, khi đã có tổn thương thận cấp và bệnh nhân không còn đáp ứng với liệu pháp bù dịch. Liệu pháp truyền dịch tích cực trong giai đoạn này càng làm tăng nguy cơ quá tải dịch cho bệnh nhân, do đó chúng tôi đã tiến hành lọc máu sớm cho bệnh nhân để điều chỉnh rối loạn điện giải và cân bằng dịch trong cơ thể. Và mặc dù sau 6 ngày điều trị, tổn thương cơ vân bắt đầu dừng lại nhưng tổn thương thận của bệnh nhân vẫn cần thời gian rất dài để hồi phục. Việc phát hiện sớm tổn thương cơ vân có thể tránh khỏi những biến chứng nặng nề này cho bệnh nhân. Điều này nhấn mạnh rằng các bác sỹ lâm sàng cần cảnh giác và chú ý đánh giá cẩn thận các yếu tố nguy cơ tổn thương cơ vân của bệnh nhân trước khi kê thuốc statin, lựa chọn loại statin phù hợp, cân nhắc các loại thuốc phối hợp có thể tương tác với statin, bên cạnh đó cần tư vấn kỹ để bệnh nhân có thể phát hiện các biểu hiện bất thường cơ bắp trong quá trình sử dụng thuốc.

KẾT LUẬN

Như vậy, cá thể mang kiểu gen đồng hợp tử đa hình *SLCO1B1* có thể xảy ra biến chứng tiêu cơ vân mức độ nặng khi sử dụng simvastatin. Ở những người sử dụng rosuvastatin, mối liên quan giữa biến chứng tiêu cơ vân với gen *SLCO1B1* là không rõ ràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73(24).
2. Brunham L.R., Baker S., Mammen A., et al. (2018). Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res*, 114(8), 1073-81.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41(1), 111-88.
4. Zineh I. (2005). HMG-CoA reductase inhibitor pharmacogenomics: overview and implications for practice. *Future Cardiol*, 1(2), 191-206.
5. Ramsey L.B., Johnson S.G., Caudle K.E., et al. (2014). The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*, 96(4), 423-8.
6. Rosenson R.S., Baker S., Banach M., et al. (2017). Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol*, 70(10), 1290-301.
7. Thompson P.D., Clarkson P.M., Rosenson R.S., et al. (2006). An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*, 97(8A), 69C-76C.
8. Ramsey L.B., Johnson S.G., Caudle K.E., et al. (2014). The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*, 96(4), 423-428.14.
9. Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L., et al. (2012). Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*, 12(3), 233-7.
10. Trần Đình Tuyên và cộng sự (2020). Ảnh hưởng trên cơ vân ở bệnh nhân hội chứng vành cấp được điều trị statin và mối liên quan với gen *SLCO1B1*. Luận văn tốt nghiệp. Trường Đại Học Y Hà Nội
11. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J* 2013; 165: 1008-1014.15.