

CHYBY A ÚSKALÍ TERAPIE STATINY

Lubor Goláň

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Statiny patří mezi nejpoužívanější léky v kardiologii. Jejich význam spočívá nejen ve snížení cholesterolu, a tím ve zlepšení rizikového profilu nemocných, ale především ve snížení mortality na kardiovaskulární nemoci u pacientů v sekundární i primární prevenci. S rostoucím používáním statinů však roste riziko nežádoucích účinků. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří rhabdomyolýza. Musíme si být rovněž vědomi možnosti lékových interakcí, především s léky metabolizovanými cytochromem cyp3A4.

Klíčová slova: kardiovaskulární mortalita, statiny, nežádoucí účinky, hepatopatie, myopatie, rhabdomyolýza.

Úvod

Statiny jsou vysoce účinné léky na snížení plazmatických hladin cholesterolu. Blokuji syntézu cholesterolu v játrech inhibicí enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy, což má za následek zvýšení LDL-receptorů v játrech a zvýšené vychytávání LDL-cholesterolu z krve. Plazmatická hladina LDL-cholesterolu při léčbě statiny klesá až o 35%. Současně dochází k mírnému vzestupu HDL-cholesterolu a poklesu triglyceridů. V *tabulce 1* je seznam statinů na našem trhu.

Význam statinů

Statiny představují jednu z nejpoužívanějších skupin léků. Bylo prokázáno, že snižují významně nejen cholesterol, ale jako jediná hypolipidemika také mortalitu i morbiditu na kardiovaskulární nemoci (3). Přestaly být doménou odborných lékařů a mohou je předepisovat i praktičtí lékaři. Tím se významně zvýšila dostupnost léků a počet nemocných, kteří tyto léky užívají. Spolu s počtem nemoc-

ných však stoupá riziko nežádoucích účinků a také nebezpečí, že nebudou předepisovány v souladu s uznávanými indikacemi. Protože statiny zasahují do metabolických pochodů a samy jsou odbourávány cytochromy skupiny P450, roste rovněž počet interakcí (8). Hyperlipoproteinémie jsou chronickým problémem, proto je nezbytná dlouhodobá bezpečnost podávaných hypolipidemik. V tomto článku se zaměříme na závažnost a frekvenci nežádoucích účinků při léčbě statiny.

Nežádoucí účinky

Hepatopatie

Asi u 1–2% pacientů dochází k asymptomatické a na dávce statinu závislé elevaci transamináz, popř. i gamaglutamyltransferázy (5). Při mírné elevaci je třeba hladiny častěji kontrolovat a v léčbě můžeme pokračovat. Lék by však měl být vysazen, pokud přesahují hodnoty trojnásobek normy při opakovaném měření. Při normalizaci jaterních testů po vysazení léku je možno zahájit opět léčbu redukovanou dávkou nejlépe jiného statinu. Kontroly jaterních testů by se měly provádět u všech pacientů cca 1x za půl roku.

V literatuře byly popsány i ojedinělé případy cholestatické hepatitidy, u nichž po vysazení léčby docházelo k úplné normalizaci jaterních testů.

Postižení svalové tkáně

Nejvíce obávaným nežádoucím účinkem je postižení svalové tkáně, které se projevuje jako svalová slabost, bolest nebo ztuhlost či křeče (u cca 1–5% pacientů) (2). U malého procenta pacientů se zvyšuje pouze kreatininkináza. Toto zvýšení však nemusí vždy souviset s léčbou statiny. Dochází k němu poměrně často v souvislosti s větší fyzickou námahou, pohmožděním, ale i po intramuskulárních injekcích. Tyto pacienty je třeba bedlivě sledovat a dojde-li k rozvoji svalové slabosti či bolesti a alespoň dvoj- či trojnásobné elevaci kreatininkinázy, je nezbytné zvážít přerušování léčby.

U některých pacientů se může rozvinout myositida. Vzácnou, ale velmi závažnou komplikací je rhabdomyolýza, při které může dojít až k akutnímu selhání ledvin způsobené toxickým efektem uvolněného myoglobinu v ledvinách (6). Riziko postižení svalové tkáně stoupá zejména u kombinací s některými léky, které zvyšují plazmatickou hladinu statinů, neboť jsou metabolizovány komplexy cytochromu P450 společně se statiny (simvastatin, atorvastatin, lovastatin jsou metabolizovány cytochromem cyp3A4 a fluvastatin a rosuvastatin cytochromem cyp2C9, pravastatin není metabolizován cytochromy) (8). Z tohoto důvodu byl stažen z prodeje cerivastatin, u něhož došlo k několika případům úmrtí na podkladě rhabdomyolýzy. Riziko myotoxicity s cerivastatinem bylo dle statistických údajů desetinásobné oproti ostatním statinům

Tabulka 2. Léky, s jejichž kombinací je riziko myopatie vyšší (výčet není úplný, řada dalších léků je metabolizována cytochromy)

Hypolipidemika
• fibráty (gemfibrozil)
• niacin
Imunosupresiva
• cyclosporin
• prednison
Antibiotika
• erythromycin
• azithromycin
• clarithromycin
Antimykotika
• ketokonazol
• itraconazol
• flukonazol
Blokátory kalciového kanálu
• diltiazem
• verapamil
Inhibitory proteáz
• indinavir
Antiarytmika
• digoxin
• amiodaron
Jiné
• H2 blokátory (cimetidine)
• warfarin
• sildenafil

Tabulka 1. Seznam statinů dostupných v současné a brzké době na našem trhu

Statiny dostupné	Statiny dostupné v brzké době („superstatiny“)
Fluvastatin • Lescol • Lescol XL	Rosuvastatin
Lovastatin • Apo-Lovastatin • Holetar • Medostatin • Mevacor	Pitavastatin
Simvastatin • Simgal • Simvacard • Simvor • Vasilip • Zocor	
Pravastatin • Lipostat	
Atorvastatin • Sortis	

(1). Tabulka 2 obsahuje léky s nejčastějším rizikem interakcí. Riziko komplikací stoupá také u některých patologických stavů, mezi které patří hepatopatie, renální insuficience, hypotyreóza nebo diabetes mellitus. Vlastní mechanismus postižení svalové tkáně není jasný, ale soudí se, že statiny snižují produkci malých regulačních proteinů důležitých pro normální funkci myocytů. Dochází ke změnám na buněčných membránách myocytů, dysfunkci mitochondrií a postižení duplikace myocytů.

Ostatní nežádoucí účinky

Byla popsána celá řada nežádoucích účinků, např. bolesti hlavy, nevolnost, únava či jiné nespecifické obtíže. V klinických studiích se jejich frekvence významně nelišila oproti placebo. Před úplným vysazením léku doporučujeme přejít k jinému statinu, což vede často k ústupu obtíží.

Některé experimentální informace nasvědčují teratogenicitě statinů. Klinické informace jsou neúplné, proto se statiny nedoporučují v těhotenství. Mutagenní efekt statinů nebyl prokázán.

Mezi vzácnější nežádoucí reakce patří hypersenzitivní syndromy, např. sekundární lupus erythematosus.

V brzké době se objeví na našem trhu tzv. superstatiny (rosuvastatin a pitavastatin). Jejich účinek při snížení cholesterolu je podstatně větší než u současných statinů a zatím se zdá, že i profil jejich bezpečnosti bude

Tabulka 3. Správné indikace statinů	
Statiny jsou indikovány	Statiny nejsou indikovány
U nemocných v sekundární prevenci	U nemocných s nízkým kardiovaskulárním rizikem
U diabetiků	U nemocných s izolovanou elevací triglyceridů
U nemocných v primární prevenci s rizikem kardiovaskulární příhody vyšším než 20% v průběhu 10 let	

obdobný (4). Klinických zkušeností s nimi je však zatím málo.

Indikace statinů

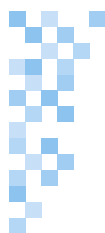
Ke správnému a obezřetnému použití statinů patří správná indikace (7). Chybou je nepoužití statinů u nemocných v sekundární prevenci či v primární prevenci u nemocných s vysokým rizikem, ale také použití u pacientů, u kterých nejsou statiny indikovány, nebo jsou kontraindikovány pro nežádoucí účinky či přecitlivělost. Správné indikace ukazuje tabulka 3.

Literatura

1. Davidson MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf.* 2002; 1: 207–212.
2. Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13: 415–420.
3. Gotto AM Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol.* 2003; 26: III3–12.
4. Iglesias P, Diez JJ. New drugs for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003; 12: 1777–1789.
5. Moghadasian MH. A safety look at currently available statins. *Expert Opin Drug Saf.* 2002; 1: 269–274.
6. Sica DA, Gehr TW. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis: considerations in the renal failure patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11: 123–133.
7. Škulec R, Linhart A, Hnátek T, et al. Dlouhodobá léčba statiny u pacientů s ischemickou chorobou srdeční po koronární angioplastice. *Vnitř. Lék.* 2003; 49: 285–290.
8. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 343–370.

Závěr

Statiny jsou léky, které mohou mít závažné komplikace. Opatrnosti je třeba dbát zejména při kombinacích s některými léky. Komplikace však nejsou časté a závažné komplikace jsou vzácné. Jejich riziko můžeme omezit správnou indikací, opatrností při kombinaci s fibráty i jinými léky. Nezbytné jsou také pravidelné kontroly jaterních testů a u pacientů se symptomy svalového postižení také kreatinínázy. Při dodržení těchto pravidel efekt statinů vysoce převyšuje jejich riziko a jsou nepostradatelným prostředkem v boji s kardiovaskulárními nemocemi.



Karel Horký, pořadatel

Lékařské repetitorium

Naše znalosti v medicíně se v minulých 20 letech zcela mimořádně zvětšily. Odhaduje se, že obohatily světový vědní fond více než poznatky získané za posledních 200 let. A toto tempo nejenže neustává, ale naopak se stále zvyšuje. Vědomosti se hromadí tak, že při vertikálním pronikání do hloubky již lékaři ztrácejí horizontální kontakt i orientaci. Dobu lékařů-polyhistorů nahradila doba specialistů. Ale i ti by se měli alespoň rámcově orientovat v problematice jiných oborů. K tomu mimo jiné potřebují knihu, která jim rychlou orientaci umožní. Proto bylo napsáno a vydáno nové Lékařské repetitorium. Komplexně shrnuje základní klinické poznatky ze všech oborů medicíny a umožňuje lékařům získat informace i v oblastech, v nichž nejsou zasvěcenými odborníky. Lékařské repetitorium má ambice stát se příruční medicínskou encyklopedií.

Galen, 2003, I. vydanie, ISBN: 80-7262-241-2, 788 strán, 2500 Kč

Galen, Na Belidle 34, 150 00 Praha 5, www.galen.cz

Distribúcia v SR:

KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP. 1, 040 66 Košice, tel. 905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk
Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel. 434 210 970, redakcia@vydosveta.sk
internetový predaj: www.littera.sk

